

NUEVO DERIVADO DE FENILPIRIDINA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTIENE

[DESCRIPCIÓN]

[CAMPO TÉCNICO]

La presente divulgación se refiere a un nuevo derivado de fenilpiridina útil como inhibidor de BTK (tirosina cinasa de Bruton) y a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

[ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA]

La BTK (tirosina cinasa de Bruton) y la ITK (tirosina cinasa de interleucina-2), son un tipo de tirosina cinasa, junto con Tec (tirosina cinasa expresada en carcinoma hepatocelular), RLK (cinasas de linfocitos en reposo) y BMX (gen en el cromosoma X de tirosina cinasa de la médula ósea), que no tienen un receptor y actúan sobre diversas respuestas inmunitarias.

La BTK actúa como regulador del desarrollo temprano de células B así como de la activación, señalización y supervivencia de células B maduras. La célula B está señalizada por un receptor de células B (BCR) que reconoce un antígeno unido a la superficie de una célula presentadora de antígeno y se activa en una célula productora de anticuerpos madura. Sin embargo, la señalización aberrante a través de BCR conduce a la proliferación anómala de células B y la formación de autoanticuerpos patológicos, y puede inducir de ese modo cáncer, enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Por tanto, en la proliferación anómala de células B, puede bloquearse la señalización a través de BCR cuando BTK es deficiente. Por tanto, la inhibición de BTK puede bloquear procesos de enfermedad mediados por células B, y el uso de inhibidores de BTK puede ser un enfoque útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por células B.

Además, BTK puede expresarse por otras células que pueden estar asociadas con enfermedad además de las células B. Por ejemplo, BTK es un componente importante para la señalización de Fc-gamma en células de médula ósea, y se expresa por mastocitos. Específicamente, los mastocitos inducidos por médula ósea deficientes en BTK presentan desgranulación inducida por antígeno alterada, y se sabe que la inhibición de la actividad de BTK es útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma (Iwaki *et al.* J. Biol Chem. 2005 280: 40261). Además, se sabe que los monocitos de pacientes con XLA, en los que

está ausente la actividad de BTK, disminuyen la producción de TNF-alfa tras estimulación y, por tanto, podría inhibirse la inflamación mediada por TNF-alfa mediante inhibidores de BTK (véase, Horwood *et al.*, J. Exp. Med. 197: 1603, 2003).

La ITK se expresa no sólo en células T sino también en células NK y mastocitos, y desempeña un papel importante en la proliferación de células T y la producción de citocinas importantes tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-17 (Schaeffer *et al.* Nat. Immune 2001,2, 1183; Fowell *et al.* Immunity, 1999, 11, 399). Las células T se activan mediante señalización de TCR, y las células T activadas producen citocina inflamatoria y activan células B y macrófagos, provocando enfermedades autoinmunitarias tales como AR (Sahu N. *et al.* Curr Top Med Chem. 2009, 9, 690). Previamente, se sabía que las células T se activan por células Th1 para inducir enfermedades de tipo AR, pero recientemente se ha notificado que no sólo células Th17/Treg sino también Th1 actúan como patogenia de AR (J Leipe J. *et al.* Arthritis Rheum. 2010, 62, 2876). Además, se ha desarrollado previamente la ITK como diana farmacológica inmunoterápica tal como para asma, pero no se ha desarrollado ITK como agente terapéutico para AR (Lo H. Y Expert Opin Ther Pat. 2010, 20, 459). Recientemente, sin embargo, se ha notificado que regula el desarrollo de células Th17 y Treg mediante ratones ITK^{-/-}, y tiene un amplio potencial como diana terapéutica para AR (Gomez-Rodriguez J. *et al.* J. Exp. Med. 2014, 211, 529).

En un estudio que usa el inhibidor de ITK PRN694, se ha notificado un estudio sobre la reducción de TNF-alfa que es una citocina inflamatoria típica de enfermedades de tipo AR, que confirma la posibilidad de desarrollo como agente terapéutico para AR al regular la expresión de Th17 a través de la inhibición de ITK (Zhong Y. *et al.* THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2015, 290, 5960).

En la actualidad, no ha habido ningún caso en el que se haya desarrollado como sustancia que inhibe de manera dual BTK e ITK. Como el inhibidor de BTK, el documento WO 2008/039218 da a conocer derivados de 4-aminopirazolo[3,4-d]pirimidinilpiperidina, y el documento WO2015/061247 da a conocer heterocompuestos tales como piridina, pirimidina, pirazina y piridazina, y el documento WO2014/055934 da a conocer derivados de pirimidinil-fenil-acrilamida. Como el inhibidor de ITK, el documento WO2005/066335 da a conocer aminobencimidazoles, el documento WO2005/056785 da a conocer piridonas, el documento WO2002/050071 da a conocer derivados de aminotiazol, y recientemente, el documento WO2014/036016 da a conocer derivados de bencimidazol.

En vista de lo anterior, como resultado del estudio de nuevos compuestos, los presentes inventores han hallado que un compuesto que tiene una estructura química diferente de la de los inhibidores de BTK notificados hasta la fecha tiene un excelente efecto inhibidor de actividad dual de BTK e ITK, completando de ese modo la presente divulgación. Los compuestos pertenecientes a la presente divulgación tienen principalmente actividad inhibidora de BTK e ITK por sí mismos, pero no excluyen la posibilidad de presentar una acción farmacológica como agente eficaz por un entorno corporal especial o por productos del proceso metabólico, después de la absorción en el cuerpo.

[DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION]

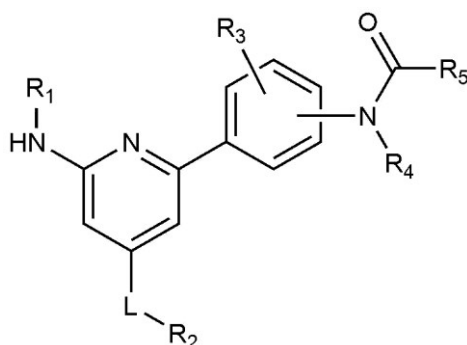
[Problema técnico]

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar un nuevo derivado de fenilpiridina útil como inhibidor de BTK, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

[Solución técnica]

Para lograr los objetos anteriores, la presente divulgación proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



en el que, en la Fórmula Química 1,

R₁ es -CO-(alquilo C₁₋₄); -CO-(cicloalquilo C₃₋₆); -CONH-(alquilo C₁₋₄); o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, O y S, con la condición de que el heteroarilo de 5 ó 6 miembros contiene al menos un N,

el heteroarilo de 5 ó 6 miembros no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fenoxifenilo, -(alquilen C₁₋₄)-(fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄) o -CONH- (fenilo no sustituido o sustituido

con alquilo C₁₋₄ y/o halógeno),

L es un enlace, alquileo C₁₋₄, o -CO-,

R₂ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; amino; NH(alquilo C₁₋₁₀); N(alquilo C₁₋₁₀)₂; fenilo; piridinilo; o heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en diazepanilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo,

el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₄, dos alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcóxido C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, -CO-(alquilo C₁₋₄), -CO-(cicloalquilo C₃₋₆), o -CONH-(alquilo C₁₋₄),

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno,

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y

R₅ es alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄.

Preferiblemente, el heteroarilo de 5 ó 6 miembros de R₁ es isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, tiadiazolilo o tiazolilo.

Preferiblemente, el R₁ es -CO-(etilo); -CO-(ciclopropilo); -CONH-(metilo); isoxazolilo sustituido con metilo; oxadiazolilo sustituido con metilo; pirazolilo no sustituido o sustituido con metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, fenoxifenilo, metilbencilo, 1-(metilfenil)etilo o fenetilo; piridinilo no sustituido; tiadiazolilo no sustituido o sustituido con metilo; o tiazolilo sustituido con metilo, trifluorometilo o -CONH- (fenilo sustituido con metilo y cloro).

Preferiblemente, L es un enlace, metileno o -CO-.

Preferiblemente, R₂ es hidrógeno; metilo; trifluorometilo; dimetilamino; 3,3-dimetilbutan-2-ilamino; fenilo; piridinilo; diazepanilo sustituido con metilo; morfolino no sustituido o sustituido con dos metilos; piperazinilo sustituido con metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, -CO-(metilo), -CO-(etilo)-, -CO-(isopropilo), -CO-(ciclopropilo), -CONH-(metilo), -CONH-(etilo)- o -CO-(isopropilo); piperidinilo no sustituido; o pirrolidinilo no sustituido.

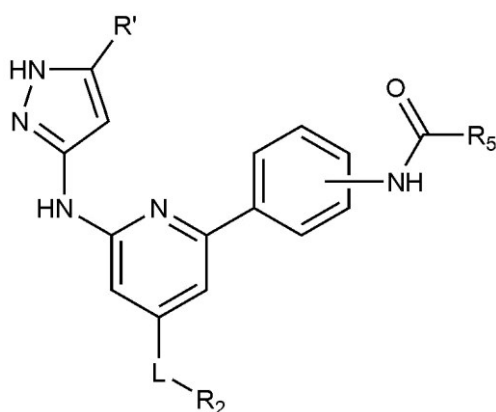
Preferiblemente, R₃ es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro.

Preferiblemente, R₄ es hidrógeno, metilo o etilo.

Preferiblemente, R₅ es -CH=CH₂, -CH=CHCH₃ o -C≡CH.

Preferiblemente, la Fórmula Química 1 está representada por la siguiente Fórmula 1-1:

[Fórmula Química 1-1]



donde, en la Fórmula Química 1-1,

R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, fenoxifenilo, -(alquilen C₁₋₄)-(fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄), o -CONH-(fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄ y/o halógeno),

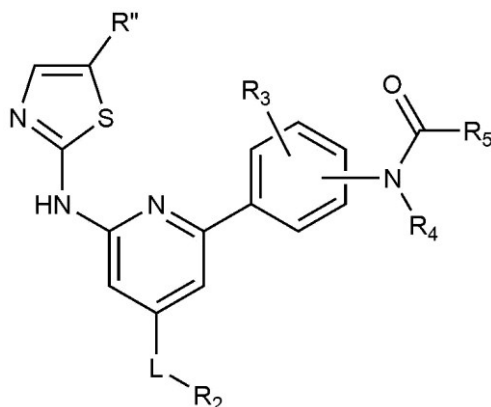
L es un enlace, alquilen C₁₋₄, o -CO-,

R₂ es hidrógeno; alquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; amino; NH(alquilo C₁₋₁₀); N(alquilo C₁₋₁₀)₂; fenilo; piridinilo; morfolino; o piperidinilo, y

R₅ es alquénilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄.

Preferiblemente, la Fórmula Química 1 está representada por la siguiente Fórmula Química 1-2:

[Fórmula Química 1-2]



donde, en la Fórmula Química 1-2,

R'' es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o -CONH-(fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₄ y/o halógeno),

L es un enlace, alquilen C₁₋₄, o -CO-,

R₂ es alquilo C₁₋₄; amino; NH(alquilo C₁₋₁₀); N(alquilo C₁₋₁₀)₂; piridinilo; o heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en diazapanilo, morfolino, piperazinilo y pirrolodinilo,

el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₄, dos alquilos C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, -CO-(alquilo C₁₋₄), -CO-(cicloalquilo C₃₋₆), o -CONH-(alquilo C₁₋₄),

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o halógeno,

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y

R₅ es alqueno C₂₋₄, o alquino C₂₋₄.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Como sales, pueden usarse sin limitación sales usadas habitualmente en la técnica, tal como sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la Fórmula Química 1, cuya concentración es relativamente no tóxica e inocua para un paciente y se activa eficazmente y cuyos efectos secundarios no degradan la eficacia beneficiosa del compuesto anterior.

Como el ácido libre, puede usarse un ácido orgánico y un ácido inorgánico. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido tartárico y similares. Los ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, ácido yodhídrico y similares, pero no se limitan a los mismos. Preferiblemente, la sal puede ser una sal de clorhidrato.

Además, puede obtenerse una sal de metal farmacéuticamente aceptable mediante un método convencional usando una base. Por ejemplo, un compuesto representado por la Fórmula Química 1 se disuelve en una cantidad en exceso de una disolución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, se filtra la sal no soluble, y se evapora el filtrado y se seca para obtener una sal de metal farmacéuticamente aceptable. En este momento, se prefiere particularmente preparar una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de calcio como la sal de metal.

Puede usarse una sal o un solvato no aceptable farmacéuticamente del compuesto de Fórmula Química 1 como producto intermedio cuando se prepara el

compuesto de Fórmula Química 1, o la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo.

El compuesto de Fórmula Química 1 según la presente invención incluye no sólo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, sino también solvatos tales como hidratos que pueden prepararse a partir del mismo, e incluye todos los posibles estereoisómeros, pero no se limitan a los mismos. El solvato y el estereoisómero del compuesto de Fórmula Química 1 pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula Química 1 usando métodos habituales conocidos en la técnica.

Además, el compuesto de Fórmula Química 1 según la presente invención puede prepararse o bien en una forma cristalina o bien en una forma no cristalina, y cuando se prepara el compuesto de Fórmula Química 1 en una forma cristalina, puede hidratarse o solvatarse opcionalmente. En la presente invención, el compuesto de Fórmula Química 1 puede incluir no sólo un hidrato estequiométrico, sino también incluir un compuesto que contiene diversas cantidades de agua. El solvato del compuesto de Fórmula Química 1 según la presente invención incluye tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.

Ejemplos representativos del compuesto representado por la Fórmula Química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son los siguientes:

- 1) N-(4-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 2) N-(3-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 3) N-(4-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)propiolamida,
- 4) N-(3-(4-bencil-6-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 5) N-(3-(4-bencil-6-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 6) N-(3-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)propiolamida,
- 7) N-(3-(4-bencil-6-(5-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 8) N-(3-(4-bencil-6-(5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

- 9) N-(3-(4-bencil-6-((5-(1-p-toliletil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 10) N-(3-(4-bencil-6-(5-fenetil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 11) N-(3-(6-(1H-pirazol-3-ilamino)-4-bencilpiridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 12) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 13) N-(3-(6-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 14) N-(3-(6-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 15) N-(3-(6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 16) N-(3-(4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 17) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 18) N-(3-(4-metil-6-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 19) N-(3-(4-((3,3-dimetilbutan-2-ilamino)metil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 20) 2-(3-acrilamidofenil)-N-(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)isonicotinamida,
- 21) 2-(3-acrilamidofenil)-N,N-dimetil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)isonicotinamida,
- 22) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 23) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilpiridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 24) N-(3-(6-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilpiridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 25) N-(3-(6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilpiridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 26) N-(3-(4-metil-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 27) N-(3-(6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 28) N-(3-(6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 29) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 30) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

il)fenil)acrilamida,

31) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

32) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

33) 2-(6-(3-acrilamidofenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida,

34) N-(3-(4-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

35) N-(3-(4-(dimetilamino)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

36) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-morfolinopiridin-2-il)fenil)acrilamida,

37) N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

38) (E)-N-(3-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)but-2-enamida,

39) N-(3-(6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

40) N-(3-(6-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

41) N-(3-(6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

42) N-(6-(3-acrilamidofenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida,

43) N-(3-(4-((4-(2-idroxiutil)piperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

44) N-(3-(6-(1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

45) N-(3-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

46) N-(3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

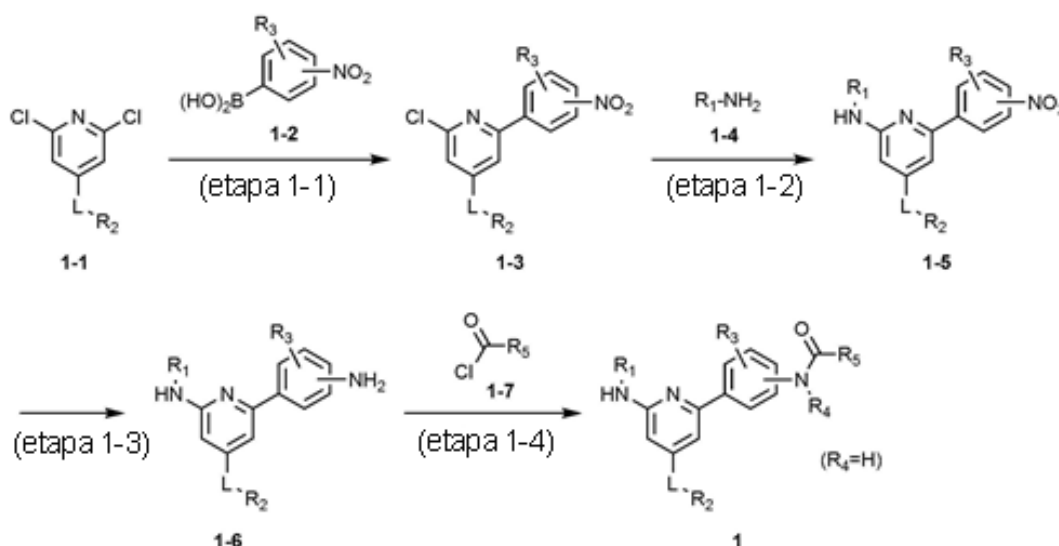
47) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

- 48) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-((4-propilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 49) N-(3-(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 50) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-((4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 51) N-(3-(4-(morfolinometil)-6-(5-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 52) N-(4-fluoro-3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 53) N-(3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 54) N-(3-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 55) N-(3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 56) N-(2-fluoro-5-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 57) N-(3-fluoro-5-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 58) N-(2-metil-5-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 59) N-(4-metil-3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 60) N-(3-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 61) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-((4-propionilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 62) N-(3-(4-((4-isobutirilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 63) N-(3-(4-((4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 64) N-(4-cloro-3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,

- 65) N-metil-N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 66) N-etil-N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 67) N-(3-(6-(3-metilureido)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 68) N-(3-(4-(morfolinometil)-6-propionamidopiridin-2-il)fenil)acrilamida,
- 69) 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metil)-N-etilpiperazin-1-carboxamida,
- 70) 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metil)-N-isopropilpiperazin-1-carboxamida,
- 71) 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida,
- 72) N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida, y
- 73) N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida.

Además, según la presente divulgación, cuando R_4 es hidrógeno en el compuesto representado por la Fórmula Química 1, el compuesto representado por la Fórmula Química 1 puede prepararse, por ejemplo, a través del Esquema de reacción 1 a continuación.

[Esquema de reacción 1]



La etapa 1-1 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 1-1 y el compuesto representado por la Fórmula Química 1-2

para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1-3. La reacción es una reacción de acoplamiento de Suzuki, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

La etapa 1-2 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 1-3 y el compuesto representado por la Fórmula Química 1-4 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1-5. La reacción es una reacción de sustitución de amina, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

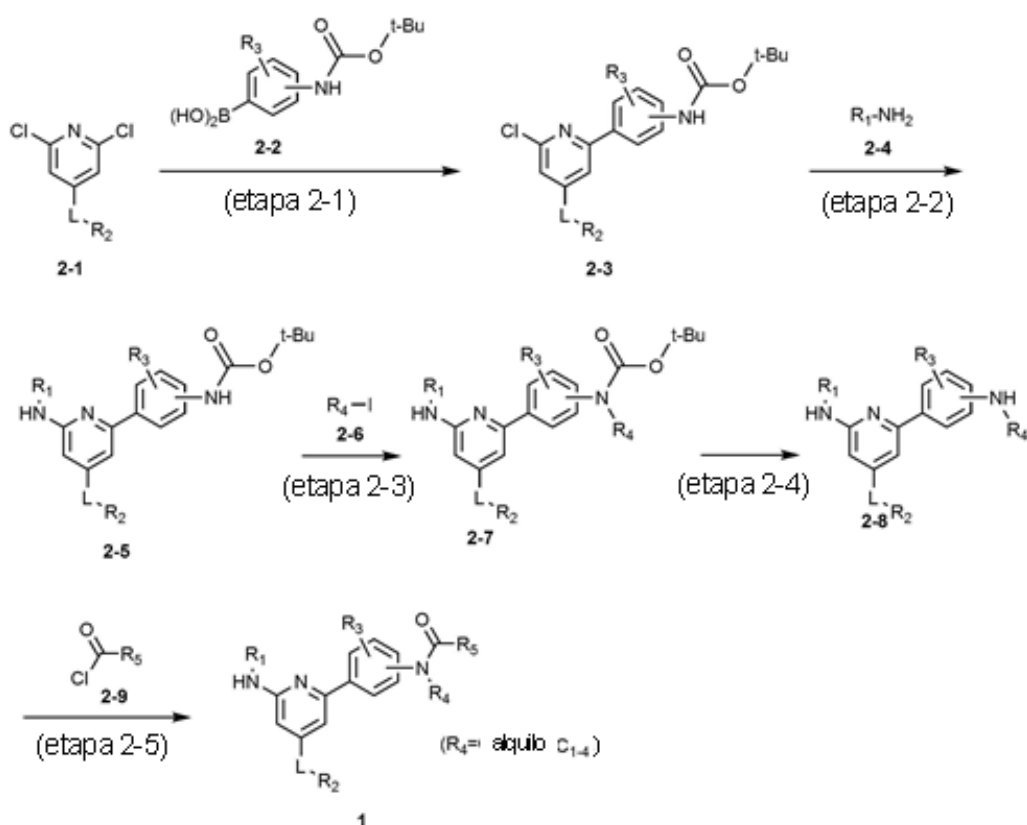
La etapa 1-3 es una etapa de hidrogenar el compuesto representado por la Fórmula Química 1-5 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1-6. A través de la reacción de hidrogenación, un grupo nitro del compuesto representado por la Fórmula Química 1-5 se sustituye por un grupo amina. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio/carbono.

La etapa 1-4 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 1-6 con el compuesto representado por la Fórmula Química 1-7 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1. La reacción es una reacción de amidación, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una amina terciaria.

Además, en el Esquema de reacción 1, pueden añadirse una reacción para la protección con un grupo protector y una reacción para retirar el grupo protector dependiendo de cada sustituyente.

Según otra realización de la presente divulgación, cuando R_4 es alquilo C_{1-4} en el compuesto representado por la Fórmula Química 1, el compuesto representado por la Fórmula Química 1 puede prepararse, por ejemplo, a través del Esquema de reacción 2 a continuación.

[Esquema de reacción 2]



La etapa 2-1 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 2-1 y el compuesto representado por la Fórmula Química 2-2 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2-3. La reacción es una reacción de acoplamiento de Suzuki, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

La etapa 2-2 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 2-3 y el compuesto representado por la Fórmula Química 2-4 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2-5. La reacción es una reacción de sustitución de amina, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio y una base.

La etapa 2-3 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 2-5 y el compuesto representado por la Fórmula Química 2-6 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2-7. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de hidruro de sodio.

La etapa 2-4 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula Química 2-7 con ácido para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 2-8.

La etapa 2-5 es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado

por la Fórmula Química 2-8 y el compuesto representado por la Fórmula Química 2-9 para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 1. La reacción es una reacción de amidación, que se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una amina terciaria.

Además, en el Esquema de reacción 2, pueden añadirse una reacción para la protección con un grupo protector y una reacción para retirar el grupo protector dependiendo de cada sustituyente.

El método de producción de cada etapa descrita anteriormente puede realizarse adicionalmente en los Ejemplos descritos más adelante.

Según una realización adicional de la presente divulgación se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias o enfermedades de tipo cáncer, que es eficaz para acciones inhibitoras de BTK, que comprende el compuesto representado por la Fórmula Química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o isómero del mismo como principio activo.

En este caso, las enfermedades autoinmunitarias incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes infantil, psoriasis, estomatitis aftosa, tiroiditis crónica, anemia aplásica adquirida, cirrosis primaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, silicosis, asbestosis, síndrome de Sjogren, síndrome de Guillain-Barre, dermatomiositis, polimiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, encefalomiелitis autoinmunitaria, miastenia grave, hiperplasia tiroidea de Graves, poliarteritis nodular, espondilitis anquilosante, fibrositis, arteritis de la temporal, enfermedad de Wilson o síndrome de Fanconi.

El cáncer incluye cáncer hematológico, linfoma de células B de zona marginal extraganglionar, glioblastoma, linfoma linfoplasmocítico, leucemia mielógena aguda, macroglobulinemia, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, leucemia de células pilosas, leucemia de células del manto, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer gástrico, carcinoma de células de transición, tumor carcinoide, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas o mieloma múltiple.

Tal como se usa en el presente documento, el término “prevención” se refiere a cualquier acción para retardar o inhibir la aparición, diseminación o reaparición de las enfermedades mencionadas anteriormente mediante la

administración de la composición de la presente invención, y “tratamiento” se refiere a cualquier acción para mejorar o cambiar a mejor los síntomas de las enfermedades anteriores mediante la administración de la composición de la presente invención.

La composición farmacéutica según la presente invención puede formularse en tipos para administraciones orales o parenterales según una práctica farmacéutica convencional. Estas formulaciones pueden contener aditivos tales como portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable además del principio activo.

Los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo y similares. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina y similares, pero no se limitan a los mismos. Además, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceites, propilenglicol u otros disolventes usados habitualmente en la preparación de disoluciones para inyección. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse en pomadas o cremas para aplicación tópica.

La dosis preferida del compuesto de la presente invención puede variarse según el estado y peso de un paciente, la gravedad de una enfermedad, el tipo de fármaco y la vía y duración de administración, pero puede seleccionarse de manera adecuada por los expertos en la técnica. Para lograr los efectos deseados, sin embargo, el compuesto de la presente invención puede administrarse diariamente a una dosis de 0,0001 a 100 mg/kg (peso corporal) y preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal). La administración puede realizarse una vez al día o en dosis divididas cada día a través de una vía oral o parenteral.

Dependiendo del método de administración, la composición farmacéutica puede contener el compuesto de la presente invención en una cantidad del 0,001 al 99% en peso, preferiblemente del 0,01 al 60% en peso.

La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse a mamíferos tales como una rata, un ratón, un animal doméstico, un ser humano, a través de diversas vías. La administración puede llevarse a cabo a través de todos los posibles métodos, por ejemplo, oral, rectal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intraendometrial, inyección intracerebroventricular.

[EFECTOS VENTAJOSOS]

El compuesto representado por la Fórmula Química 1 según la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o isómero del

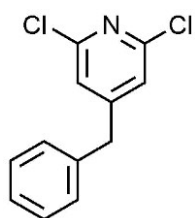
mismo puede usarse de manera útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o cánceres.

[DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES]

A continuación, se describirá la presente invención con más detalle por medio del ejemplos. Sin embargo, se proporcionan estos ejemplos con fines ilustrativos únicamente, y no debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención a estos ejemplos.

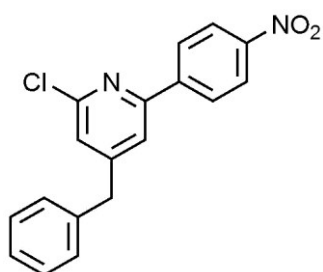
Ejemplo 1: Preparación de N-(4-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 1-1: Preparación de 4-bencil-2,6-dicloropiridina



Se añadió ácido (2,6-dicloropiridin-4-il)borónico (7,0 g, 1,0 eq.) a etanol (70,0 ml) y tolueno (20,0 ml) bajo nitrógeno. Se añadieron de manera secuencial tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,2 g, 0,1 eq.), carbonato de sodio (15,3 g, 4,0 eq.) y bromuro de bencilo (5,8 g 0,95 eq.) y luego se hizo reaccionar la mezcla a de 90 a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (560,0 ml) y acetato de etilo (420,0 ml) a la misma para su extracción. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:10) para dar el compuesto del título (4,6 g, rendimiento: 53,6%).

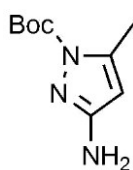
Etapas 1-2: Preparación de 4-bencil-2-cloro-6-(4-nitrofenil)piridina



Después de disolverse el producto intermedio (2,0 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 1-1 en 1,4-dioxano (20,0 ml) bajo nitrógeno, se añadieron de manera secuencial tetrakis(trifenilfosfina)paladio (485,3 mg, 0,1 eq.), carbonato de sodio (1,8 g, 4,0 eq.) y

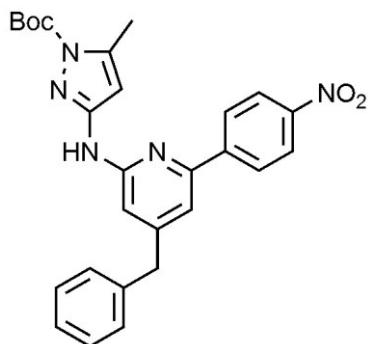
ácido 4-nitrofenilborónico (0,7 g, 1,0 eq.) y luego se agitó la mezcla a reflujo durante 6 horas para terminar la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron a la misma agua (40,0 ml) y acetato de etilo (40,0 ml) para su extracción. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (272,8 mg, rendimiento: 20,0%).

Etapas 1-3: Preparación de 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se añadió diclorometano (20,0 ml) a 5-metil-1H-pirazol-3-amina (2,0 g, 1,0 eq.) y luego se enfrió hasta 0-5°C. Después de añadirse dicarbonato de di-t-butilo (6,9 ml, 1,5 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 0,1 eq.), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20,0 ml) a la misma, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano separada, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 50,0%).

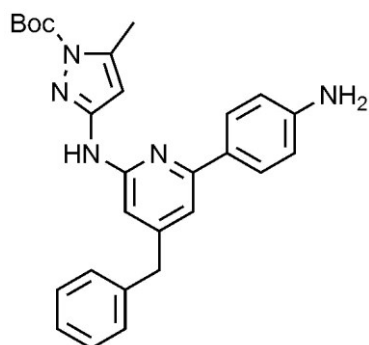
Etapas 1-4: Preparación de 3-((4-bencil-6-(4-nitrofenil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se disolvió el producto intermedio (270,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 1-2 en 1,4-dioxano (2,7 ml). Se añadieron de manera secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (152,3 mg, 0,2 eq.), Xantphos (145,8 mg, 0,3 eq.), el producto intermedio (248,5 mg, 1,5 eq.) obtenido en la etapa 1-3 y carbonato de sodio (489,7 mg, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas para que se

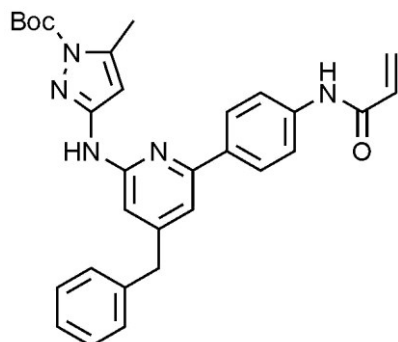
completase la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron a la misma agua (6,0 ml) y acetato de etilo (6,0 ml) para su extracción. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para dar el compuesto del título (265,1 mg, rendimiento: 65,0%).

Etap 1-5: Preparación de 3-((6-(4-aminofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se disolvió el producto intermedio (260,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 1-4 en metanol (2,6 ml) y diclorometano (2,6 ml). Después de reemplazar la atmósfera interior con gas nitrógeno, se añadió paladio/carbono 10% (52,0 mg). Después de reemplazar la atmósfera interior del reactor con gas hidrógeno dos o tres veces, se llevó a cabo la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente con un globo de gas hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con metanol (2,6 ml) y diclorometano (2,6 ml) y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar el compuesto del título (203,0 mg, rendimiento: 83,3%).

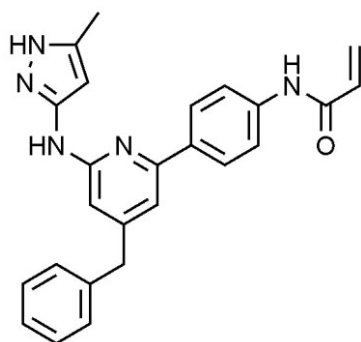
Etap 1-6: Preparación de 3-((6-(4-acrilamidofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Después de disolver el producto intermedio (70,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la

etapa 1-5 en diclorometano (700 ul), se añadió lentamente diisopropiletilamina (29,5 ul, 1,1 eq.) gota a gota a 0-10°C durante 1 hora. Se añadió lentamente cloruro de aciloilo (11,3 ul, 0,9 eq.) gota a gota y luego se agitó a 0-5°C durante 1 hora. Se añadió agua (700 ul) para separar diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2: 1) para dar el compuesto del título (55,7 mg, rendimiento: 71,0%).

Etapas 1-7: Preparación de N-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

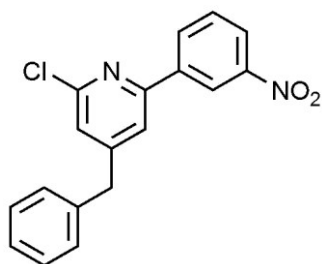


Se disolvió el producto intermedio (55,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 1-6 en diclorometano (550,0 ul) y luego se enfrió hasta 0-10°C. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (165,4 ul, 20 eq.) gota a gota y luego se agitó la mezcla durante 3 horas. Después de ajustar el pH a 9-12 usando disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano separada, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 15:1) para dar el compuesto del título (14,1 mg, rendimiento: 32,0%).

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 7,91-7,89 (d, 2H), 7,73-7,72 (d, 2H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,44-6,39 (m, 2H), 6,0 (s, 1H), 5,78-5,76 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,24 (s, 3H)

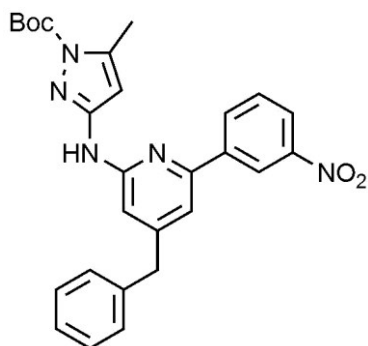
Ejemplo 2: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 2-1: Preparación de 4-bencil-2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridina



Después de disolver el producto intermedio (5,0 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 1-1 del ejemplo 1 en 1,4-dioxano (200,0 ml), se añadieron de manera secuencial tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,4 mg, 0,1 eq.), carbonato de sodio (8,5 g, 4,0 eq.) y ácido 3-nitrofenilborónico (3,3 g, 1,0 eq.) y luego se agitó la mezcla a reflujo durante 6 horas para terminar la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (100,0 ml) y acetato de etilo (100,0 ml) a la misma para su extracción. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (2,3 mg, rendimiento: 36,1%).

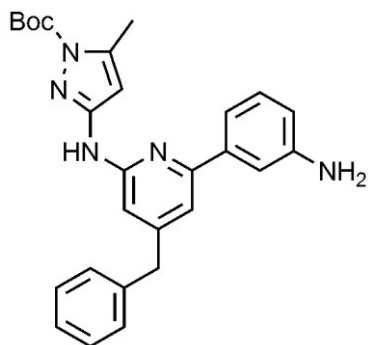
Etapas 2-2: Preparación de 3-((4-bencil-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se disolvió el producto intermedio (500,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 2-1 en 1,4-dioxano (5,0 ml), se añadieron de manera secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (282,0 mg, 0,2 eq.), Xantphos (267,3 mg, 0,3 eq.), 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo (364,5 mg, 1,2 eq.) que es el producto intermedio obtenido en la etapa 1-3 del ejemplo 1 y carbonato de sodio (489,7 mg, 3,0 eq.) y luego se agitó la mezcla a reflujo para que se completase la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (10,0 ml) y acetato de etilo (10,0 ml) y se separaron las fases. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1)

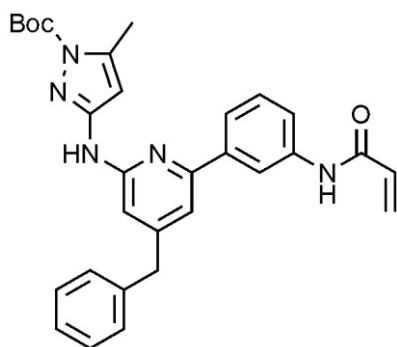
para dar el compuesto del título (463,6 mg, rendimiento: 62,0%).

Etapa 2-3: Preparación de 3-((6-(3-aminofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Después de disolver el producto intermedio (200,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 2-2 en metanol (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml), se añadió paladio/carbono 10% (40,0 mg) y luego se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente usando un globo de gas hidrógeno para que se completase la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con metanol (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (150,1 mg, rendimiento: 80,0%).

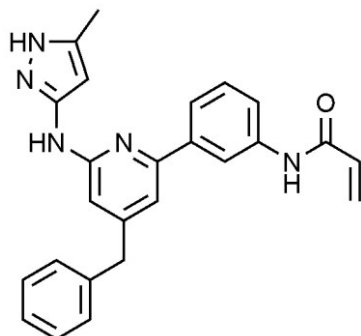
Etapa 2-4: Preparación de 3-((6-(3-acrilamidofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se disolvió el producto intermedio (150,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 2-3 en diclorometano (1,5 ml) y luego se enfrió hasta 0-10°C. Se añadió lentamente diisopropilamina (63,1 ul, 1,1 eq.) gota a gota, seguido por la adición lenta gota a gota de cloruro de acrilóilo (24,1 ul, 0,9 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 0-10°C durante 1 hora para que se completase la reacción. Después de ajustar el pH a 9-12 usando disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano y luego se concentró a presión reducida. Se

purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (55,5 mg, rendimiento: 71,0%).

Etapas 2-5: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

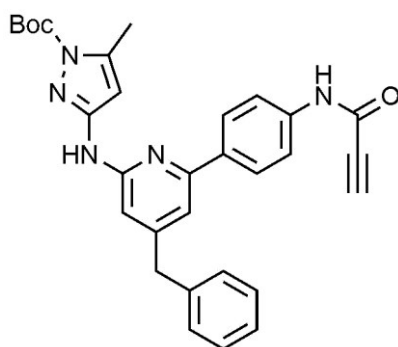


Se obtuvo el compuesto del título (14,1 mg, rendimiento: 32%) de la misma manera que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio (55,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 2-4 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-6.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,27 (s, 1H), 7,68-7,65 (t, 2H), 7,42-7,39 (t, 1H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,22-7,20 (t, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45-6,37 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 5,77-5,76 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)

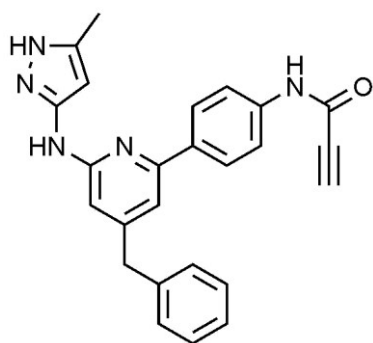
Ejemplo 3: Preparación de N-(4-(4-bencil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)propionamida

Etapas 3-1: Preparación de 3-((4-bencil-6-(4-propionamidofenil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se obtuvo el compuesto del título (18,9 mg, rendimiento: 85%) de la misma manera que en la etapa 1-6 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-6 del ejemplo 1, se usó cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acrililo.

Etapas 3-2: Preparación de N-(4-(4-bencil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)propionolamida

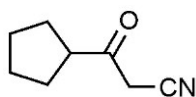


Se obtuvo el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 35%) de la misma manera que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 3-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-6.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 7,91-7,89 (d, 2H), 7,67-7,66 (d, 2H), 7,31-7,20 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,25 (s, 3H)

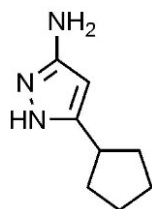
Ejemplo 4: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 4-1: Preparación de 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo



Se disolvió ciclopentanocarboxilato de metilo (2,0 g, 1 eq.) en tetrahidrofurano (20,0 ml) a temperatura ambiente bajo gas nitrógeno. Se añadieron acetonitrilo (3,3 ml, 4 eq.) e hidruro de sodio al 60% (749,3 mg, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se añadieron agua (40,0 ml) y acetato de etilo (40,0 ml) a la disolución de reacción enfriada hasta 30°C o menos, y luego se ajustó el pH a 5-7 usando disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se separó la fase. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:5) para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 52,2%).

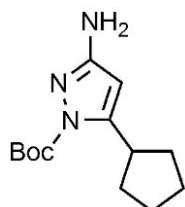
Etapla 4-2: Preparación de 5-ciclopentil-1H-pirazol-3-amina



Se disolvió el producto intermedio (1,1 g, 1 eq.) obtenido en la etapa 4-1 en etanol al 99% (5,5 ml). Se añadió hidrazina monohidratada (1,9 ml, 5 eq.) y luego se

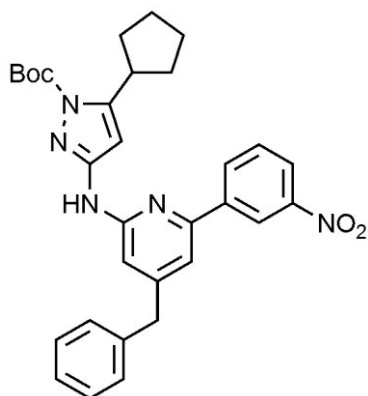
agitó a 90°C durante 4 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta 30°C o menos, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 94,0%) sin separación.

Etapas 4-3: Preparación de 3-amino-5-ciclopentil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



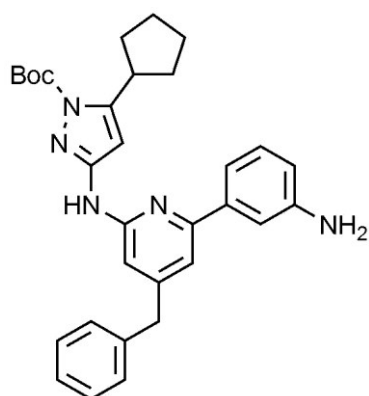
Se obtuvo el compuesto del título (420,1 mg, 23,0%) de la misma manera que en la etapa 1-3 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-3 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 4-2 en lugar de 5-metil-1H-pirazol-3-amina.

Etapas 4-4: Preparación de 3-((4-bencil-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)amino)-5-ciclopentil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



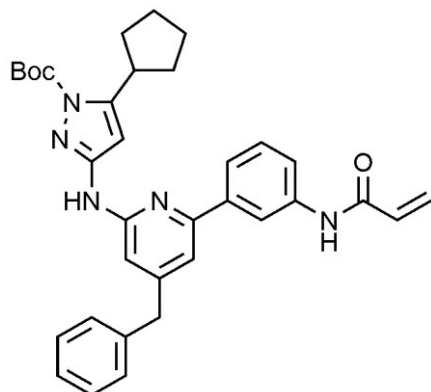
Se disolvió el producto intermedio (500,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 2-1 del ejemplo 2 en 1,4-dioxano (5,0 ml). Se añadieron de manera secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (282,0 mg, 0,2 eq.), Xantphos (267,3 mg, 0,3 eq.), el producto intermedio (464,4 mg, 1,2 eq.) obtenido en la etapa 4-3 y carbonato de sodio (489,7 mg, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas para que se completase la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (10,0 ml) y acetato de etilo (10,0 ml) a la misma para su extracción. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo separada y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (376,2 mg, rendimiento: 45,3%).

Etapas 4-5: Preparación de 3-((6-3-aminofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino)-5-ciclopentil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



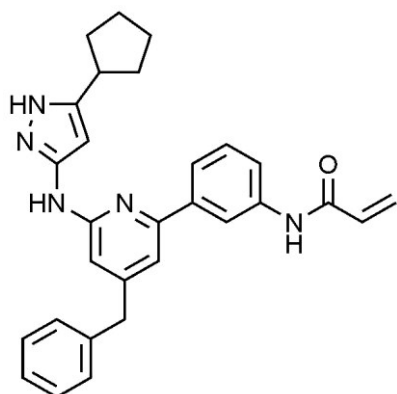
Se obtuvo el compuesto del título (160,0 mg, 80,0%) de la misma manera que en la etapa 1-5 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-5 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 4-4 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-4.

Etapas 4-6: Preparación de 3-((6-(3-acrilamidofenil)-4-bencilpiridin-2-il)amino)-5-ciclopentil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se obtuvo el compuesto del título (120,2 mg, 68,0%) de la misma manera que en la etapa 1-6 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-6 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 4-5 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-5.

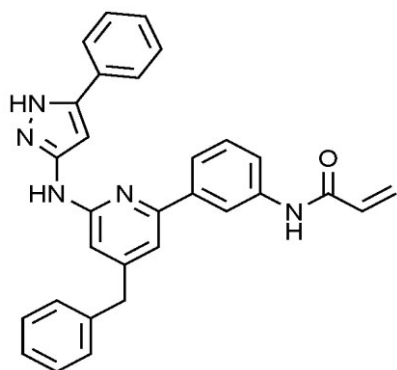
Etapas 4-7: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (37,5 mg, 32,0%) de la misma manera que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 4-6 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-6.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,0 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,46-6,42 (d, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,76-5,74 (d, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 8H)

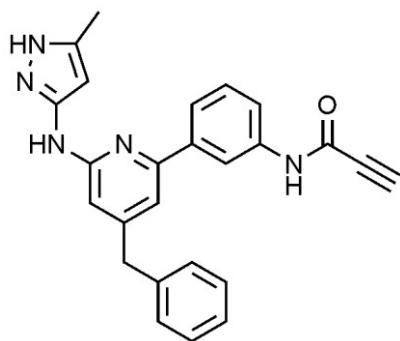
Ejemplo 5: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-fenil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (36,5 mg, 28,5%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto por que en la etapa 4-1 del ejemplo 4, se usó benzoato de metilo en lugar de 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 10,3 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 2H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,62-7,60 (d, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 5H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,48-6,45 (m, 1H), 6,30-6,26 (d, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 3,93 (s, 2H)

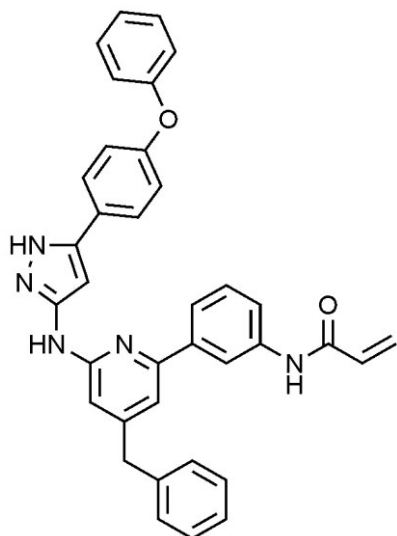
Ejemplo 6: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)propiolamida



Se obtuvo el compuesto del título (5,6 mg, rendimiento: 75%) de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-4 del ejemplo 2, se usó cloruro de propiloilo en lugar de cloruro de aciloilo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,16 (s, 1H), 7,68-7,37 (d, 1H), 7,56-7,54 (d, 1H), 7,41-7,37 (t, 1H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H)

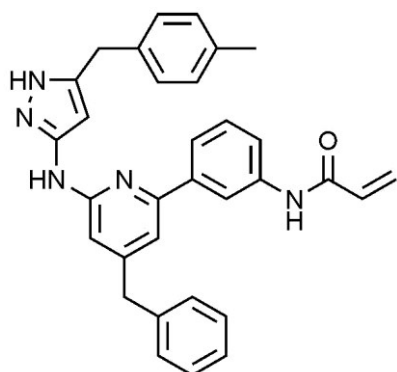
Ejemplo 7: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (6,8 mg, 32,8%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto por que en la etapa 4-1 del ejemplo 4, se usó 4-fenoxibenzoato de metilo en lugar de ciclopentanocarboxilato de metilo.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 10,26 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7,15 (m, 17H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,23-6,20 (d, 1H), 5,67-5,65 (d, 1H), 3,93 (s, 2H)

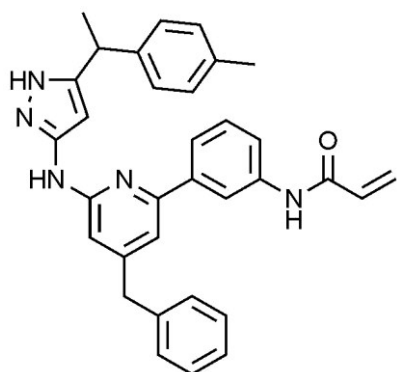
Ejemplo 8: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il)amino)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (7,5 mg, 35,8%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto por que en la etapa 4-1 del ejemplo 4, se usó 2-(p-tosil)acetato de metilo en lugar de ciclopentanocarboxilato de metilo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 7,54-7,53 (d, 1H), 7,32-7,06 (m, 10H), 6,98 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,7-5,68 (d, 1H), 4,14-4,10 (s, 2H), 3,89-3,84 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)

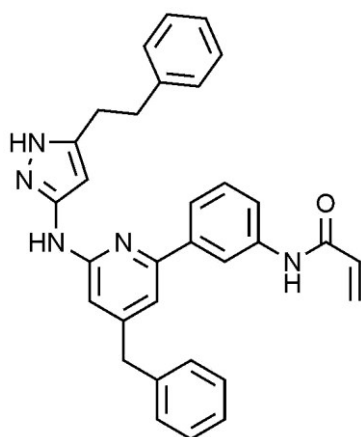
Ejemplo 9: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-(1-p-tolil)etil)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (3,5 mg, 35,8%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto por que en la etapa 4-1 del ejemplo 4, se usó 2-(p-tolil)propanoato de metilo en lugar de ciclopentanocarboxilato de metilo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,97 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7,37-7,09 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45-6,42 (d, 1H), 6,33-6,31 (m, 1H), 5,75-5,73 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,12-4,07 (q, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,62-1,60 (d, 3H)

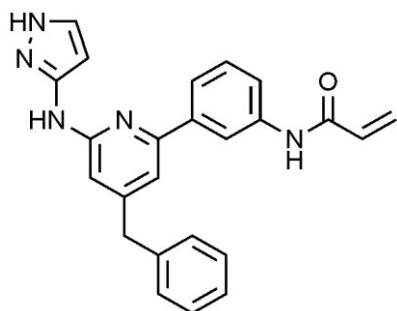
Ejemplo 10: Preparación de N-(3-(4-bencil-6-((5-fenetil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 31,8%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto por que en la etapa 4-1 del ejemplo 4, se usó 3-fenilpropanoato de metilo en lugar de ciclopentanocarboxilato de metilo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73-7,72 (d, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31-7,13 (m, 10H), 6,97 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,42-6,38 (d, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,69-5,67 (d, 1H), 3,84 (s, 1H), 2,93-2,89 (m, 4H)

Ejemplo 11: Preparación de N-(3-(6-(1H-pirazol-3-il)amino)-4-bencilpiridin-2-il)fenil)acrilamida

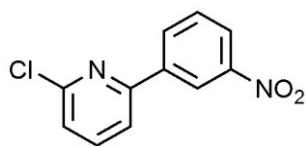


Se obtuvo el compuesto del título (3,8 mg, rendimiento 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usó 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar de 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,31-7,16 (m, 7H), 6,40-6,34 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 5,71-5,69 (d, 1H)

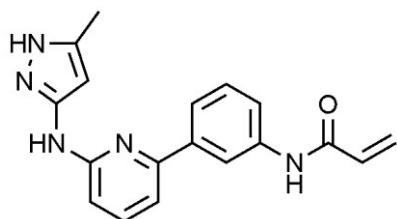
Ejemplo 12: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 12-1: Preparación de 2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridina



Se obtuvo el compuesto del título (1,6 g, rendimiento: 45,7%) de la misma manera que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, excepto por que se usó 2,6-dicloropiridina en la etapa 2-1 del ejemplo 2.

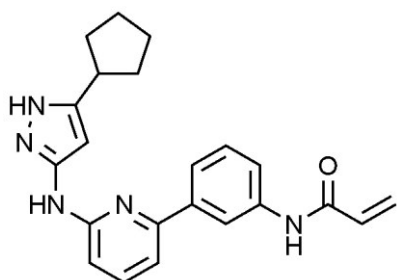
Etapla 12-2: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (3,8 mg, rendimiento: 35,7%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 12-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 8,34 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,43-7,40 (t, 1H), 7,22-7,20 (d, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,27 (s, 3H)

Ejemplo 13: Preparación de N-(3-(6-((5-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

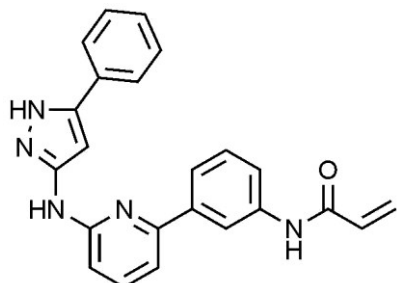


Se obtuvo el compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 42,5%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 12-1 y el producto intermedio obtenido en la etapa 4-3 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y el producto intermedio obtenido en la etapa 1-3, respectivamente.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 8,44 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,41-7,38 (t, 1H), 7,15-7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,48-6,42 (m, 2H), 6,28-6,25 (d, 1H),

5,77-5,74 (d, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,0-1,96 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 4H)

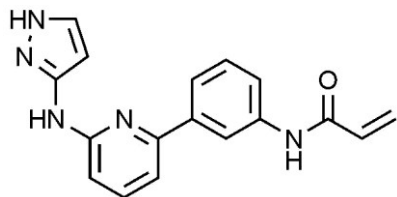
Ejemplo 14: Preparación de N-(3-(6-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 39,7%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 12-1 y 3-amino-5-fenil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo (preparado usando benzoato de metilo en lugar de 3-ciclopentil-3-oxopropanonitrilo en la etapa 4-1) en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y el producto intermedio obtenido en la etapa 1-3, respectivamente.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 12,6 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,77-7,09 (m, 12H), 6,51-6,46 (m, 1H), 6,31-6,30 (d, 1H), 6,27 (d, 1H)

Ejemplo 15: Preparación de N-(3-(6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



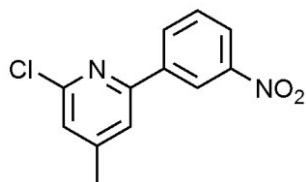
Se obtuvo el compuesto del título (5,7 mg, rendimiento: 42,5%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 12-1 y 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y el producto intermedio obtenido en la etapa 1-3, respectivamente.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,27 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 7,71-7,70 (d, 1H), 7,65-7,62 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,50-6,37 (m, 3H), 5,8-5,77 (d, 1H)

Ejemplo 16: Preparación de N-(3-(4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-

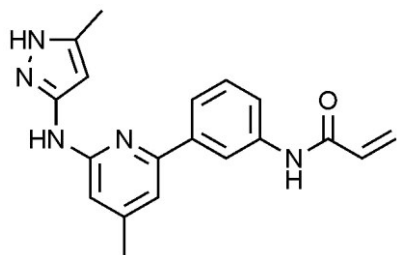
ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 16-1: Preparación de 2-cloro-4-metil-6-(3-nitrofenil)piridina



Se obtuvo el compuesto del título (280,0 mg, rendimiento: 42,8%) de la misma manera que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, se usó 2,6-dicloro-4-metil-piridina en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-1.

Etapla 16-2: Preparación de N-(3-(4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

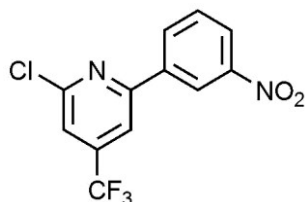


Se obtuvo el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento 48,7%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 16-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,3 (s, 1H), 7,70-7,69 (d, 1H), 7,65-7,63 (d, 1H), 7,42-7,39 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

Ejemplo 17: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

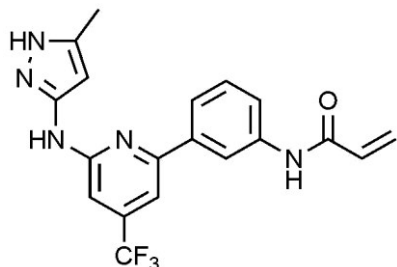
Etapla 17-1: Preparación de 2-cloro-6-(3-nitrofenil)-4-(trifluorometil)piridina



Se obtuvo el compuesto del título (358,0 mg, rendimiento: 41,8%) de la misma manera que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, se usó 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina en lugar del producto intermedio obtenido

en la etapa 1-1.

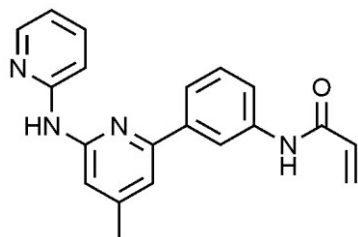
Etapas 17-2: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento: 42,8%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 17-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 11,9 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, 1H), 7,66-7,64 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,43 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,30-6,27 (d, 1H), 5,78-5,76 (d, 1H), 2,35 (s, 3H)

Ejemplo 18: Preparación de N-(3-(4-metil-6-(piridin-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

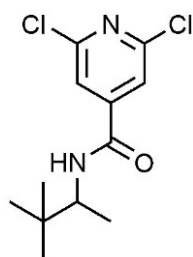


Se obtuvo el compuesto del título (7,8 mg, rendimiento: 39,2%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 16-1 y piridin-2-amina en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y el producto intermedio obtenido en la etapa 1-3, respectivamente.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,26-8,25 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71-7,59 (m, 4H), 7,37-7,34 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83-6,81 (t, 1H), 6,45-6,42 (d, 1H), 6,32-6,30 (m, 1H), 5,72-5,70 (d, 1H), 2,30 (s, 3H)

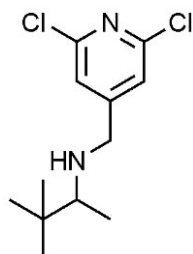
Ejemplo 19: Preparación de N-(3-(4-((3,3-dimetilbutan-2-il)amino)metil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 19-1: Preparación de 2,6-dicloro-N-(3,3-dimetilbutan-2-il)isonicotinamida



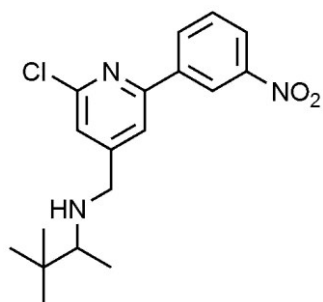
Se disolvió ácido 2,6-dicloroisonicotínico (1,0 g, 1 eq.) en dimetilformamida (10,0 ml) y luego se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,0 g, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente (25-30°C) durante 1 hora bajo gas nitrógeno, y luego se añadió 3,3-dimetilbutan-2-amina (632,6 mg, 1,2 eq.) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas para que se completase la reacción. Se añadieron acetato de etilo (20,0 ml) y agua (20,0 ml) para su extracción, y volvió a extraerse la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (20,0 ml). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 94,0%).

Etapla 19-2: Preparación de N-((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)-3,3-dimetilbutan-2-amina



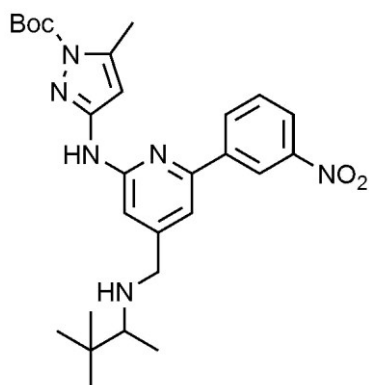
Se disolvió el producto intermedio (1,0 g, 1 eq.) obtenido en la etapa 19-1 en diclorometano (10,0 ml) y luego se enfrió hasta 0-10°C bajo gas nitrógeno. Se añadió lentamente borano-tetrahidrofurano 1M (10,9 ml, 3,0 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas para que se completase la reacción. Después de que la disolución de reacción se enfrió hasta 0-10°C, se añadió lentamente disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (12,1 ml, 20,0 eq.) gota a gota, y luego se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de ajustar el pH a 9-12 usando disolución acuosa de hidróxido de sodio 10 N, se extrajo la mezcla dos veces con diclorometano. Se separó la fase de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (0,76 g, rendimiento: 80,0%).

Etapla 19-3: Preparación de N-((2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)-3,3-dimetilbutan-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (700,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 19-2 en 1,4-dioxano (7,0 ml). Y se añadieron de manera secuencial tetrakis(trifenilfosfina)paladio (300,0 mg, 0,1 eq.), ácido 3-nitrofenilborónico (447,4 mg, 1 eq.), carbonato de sodio (1,1 g, 4 eq.). Se puso la mezcla a reflujo durante 12 horas para que se completase la reacción. Se enfrió la disolución de reacción hasta 30°C o menos, y luego se extrajo con agua (15,0 ml) y acetato de etilo (15,0 ml). Se separó la fase de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para dar el compuesto del título (504,4 mg, rendimiento: 54,1%).

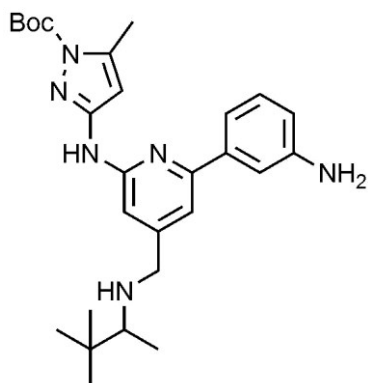
Etapla 19-4: Preparación de 3-((4-(((3,3-dimetilbutan-2-il)amino)metil)-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Después de disolver el producto intermedio (0,5 g, 1 eq.) obtenido en la etapa 19-3 en 1,4-dioxano (5,0 ml), se añadieron de manera secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (263,3 mg, 0,2 eq.), Xantphos (249,4 mg, 0,3 eq.), 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo (283,4 mg, 1,0 eq.), que es un producto intermedio obtenido en la etapa 1-3 del ejemplo 1 y carbonato de sodio (456,9 mg, 3,0 eq.) y se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas para que se

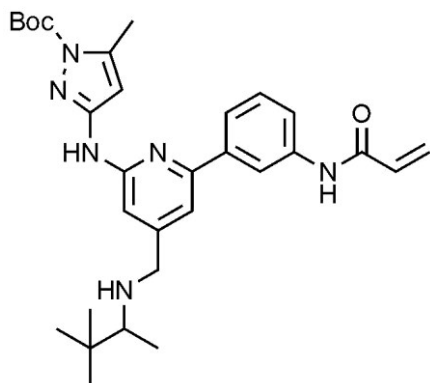
completase la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (10,0 ml) y acetato de etilo (10,0 ml) y se separaron las fases. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (438,2 mg, rendimiento: 60,0%).

Etapla 19-5: Preparación de 3-((6-(3-aminofenil)-4-(((3,3-dimetilbutan-2-il)amino)metil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Después de disolver el producto intermedio (400,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 19-4 en metanol (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml), se añadió paladio/carbono al 10% (20,0 mg) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente usando un globo de gas hidrógeno para que se completase la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con metanol (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (263,7 mg, rendimiento: 70,0%).

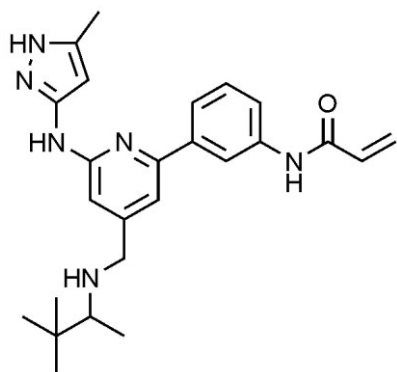
Etapla 19-6: Preparación de 3-((6-(3-acrilamidofenil)-4-(((3,3-dimetilbutan-2-il)amino)metil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Se disolvió el producto intermedio (200 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 19-5 en diclorometano (2,0 ml) y luego se enfrió hasta 0-10°C. Se añadió lentamente

diisopropilamina (80,1 ul, 1,1 eq.) gota a gota, y luego cloruro de acrilóilo (34,0 ul, 1,0 eq.) se añadió lentamente gota a gota. Se agitó la mezcla a 0-5°C durante 1 hora para que se completase la reacción. Después de añadir agua (2,0 ml), se separaron las fases, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (151,4 mg, rendimiento: 68,0%).

Etap 19-7: Preparación de N-(3-(4-((3,3-dimetilbutan-2-ilamino)metil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

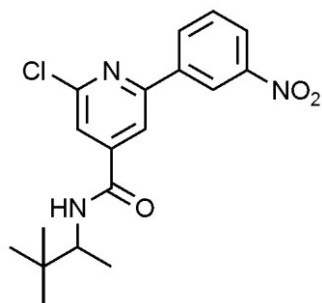


Se obtuvo el compuesto del título (92,9 mg, rendimiento: 54,0%) de la misma manera que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, excepto por que en la etapa 1-7 del ejemplo 1, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 19-6 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-6.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,69-7,68 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,60 (s, 2H). 2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,89 (s, 9H)

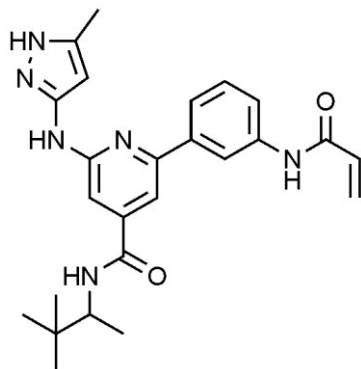
Ejemplo 20: Preparación de 2-(3-acrilamidofenil)-N-(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)isonicotinamida

Etap 20-1: Preparación de 2-cloro-N-(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-(3-nitrofenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título (450,0 mg, rendimiento: 35,8%) de la misma manera que en la etapa 19-3 del ejemplo 19, excepto por que en la etapa 19-3 del ejemplo 19, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 19-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 19-2.

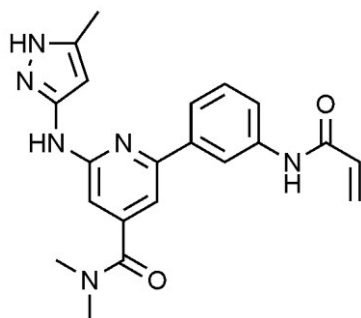
Etapla 20-2: Preparación de 2-(3-acrilamidofenil)-N-(3,3-dimetilbutan-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)isonicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento 45,5%) de la misma manera que en las etapas 19-4 a 19-7 del ejemplo 19, excepto por que en la etapa 19-4 del ejemplo 19, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 20-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 19-3.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,69-7,68 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 0,89 (s, 9H)

Ejemplo 21: Preparación de 2-(3-acrilamidofenil)-N,N-dimetil-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)isonicotinamida



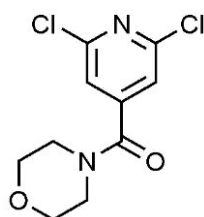
Se preparó un producto intermedio de la misma manera que en la etapa 19-1 del ejemplo 19, excepto por que se usó dimetilamina en lugar de 3,3-dimetilbutan-2-amina. Se obtuvo el compuesto del título (5,9 mg, rendimiento: 57,4%) de la misma manera que en las etapas 19-3 a 19-7 del ejemplo 19, excepto por que en la etapa 19-3 del ejemplo 19, se usó el producto intermedio anterior en lugar del producto intermedio

obtenido en la etapa 19-2.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,3 (s, 3H)

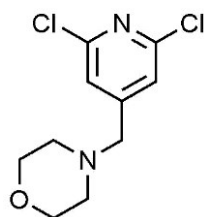
Ejemplo 22: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 22-1: Preparación de (2,6-dicloropiridin-4-il)(morfolino)metanona



Se disolvió ácido 2,6-dicloroisonicotínico (1,0 g, 1 eq.) en dimetilformamida (10,0 ml) y luego se añadió 1,1-carbonildiimidazol (1,0 g, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente (25-30°C) bajo gas nitrógeno, se añadió morfolina (541,0 μl , 1,2 eq.) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas para que se completase la reacción. Se añadieron acetato de etilo (20,0 ml) y agua (20,0 ml) para su extracción, y volvió a extraerse la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (20,0 ml). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 93,0%).

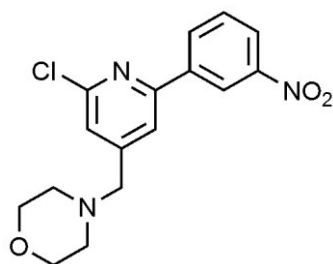
Etapla 22-2: Preparación de 4-((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)morfolina



Se disolvió el producto intermedio (1,0 g, 1 eq.) obtenido en la etapa 22-1 en diclorometano (10,0 ml) y luego se enfrió hasta 0-10°C bajo gas nitrógeno. Se añadió lentamente borano-tetrahidrofurano 1 M (11,5 ml, 3,0 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas para que se completase la reacción. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta 0-10°C, se añadió lentamente disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (25,6 ml, 20,0 eq.) gota a gota, y luego se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de ajustar el pH a 9-12 usando

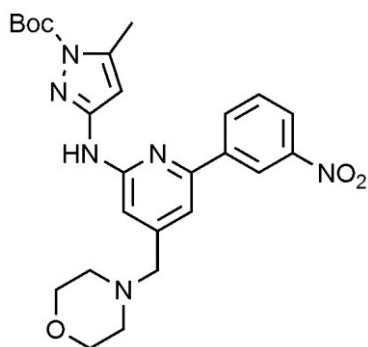
disolución acuosa de hidróxido de sodio 10 N, se extrajo la mezcla dos veces con diclorometano. Se separó la fase de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (0,81 g, rendimiento: 90,0%).

Eta**pa 22-3: Preparación de 4-((2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)morfolina**



Se disolvió el producto intermedio (0,7 g, 1 eq.) obtenido en la etapa 22-2 en 1,4-dioxano (7,0 ml). Y se añadieron de manera secuencial tetrakis(trifenilfosfina)paladio (327,3 mg, 0,1 eq.), ácido 3-nitrofenilborónico (472,4 mg, 1 eq.), carbonato de sodio (1,2 g, 4 eq.). Se puso la mezcla a reflujo durante 12 horas para que se completase la reacción. Se enfrió la disolución de reacción hasta 30°C o menos, y luego se extrajo con agua (15,0 ml) y acetato de etilo (15,0 ml). Se separó la fase de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (486,45 mg, rendimiento: 51,5%).

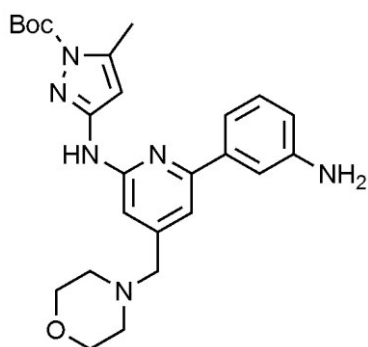
Eta**pa 22-4: Preparación de 5-metil-3-((4-(morfolinometil)-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)amino-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo**



Después de disolver el producto intermedio (400,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 22-3 en 1,4-dioxano (4,0 ml), se añadieron de manera secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (219,5 mg, 0,2 eq.), Xantphos (277,7 mg, 0,4 eq.), 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo (236,3 mg, 1,0 eq.), que es el

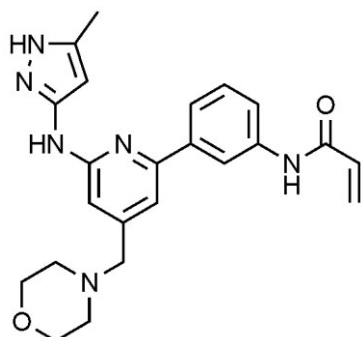
producto intermedio obtenido en la etapa 1-3 del ejemplo 1 y carbonato de sodio (381,6 mg, 3,0 eq.) y se agitó la mezcla a refluxo durante 4 horas para que se completase la reacción. Después de enfriar hasta 30°C o menos, se añadieron agua (4,0 ml) y acetato de etilo (4,0 ml) y luego se separaron las fases. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 5:1) para dar el compuesto del título (326,4 mg, rendimiento: 55,0%).

Etapas 22-5: Preparación de 3-((6-(3-aminofenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo



Después de disolver el producto intermedio (100,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 22-4 en metanol (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml), se añadió paladio/carbono al 10% (20,0 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas usando un globo de gas hidrógeno para que se completase la reacción. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con metanol (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (65,0 mg, rendimiento: 70,0%).

Etapas 22-6: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

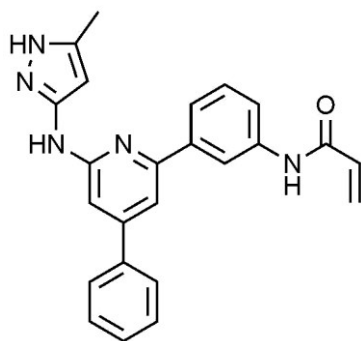


Se obtuvo el compuesto del título (6,9 mg, rendimiento: 68,1%) de la misma manera que en las etapas 2-4 y 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-4 del

ejemplo 2, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 22-5 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-3.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,1 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, 1H), 7,63-7,62 (d, 1H), 7,39-7,36 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,46-6,43 (d, 1H), 6,36-6,32 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 3,72-3,71 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,45 (t, 4H), 2,28 (s, 3H)

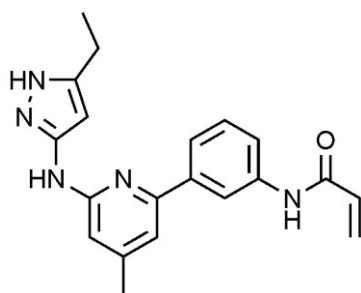
Ejemplo 23: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-fenilpiridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (3,2 mg, rendimiento: 51,2%) de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que en la etapa 2-1 del ejemplo 2, se usó 2,6-dicloro-4-fenilpiridina en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 1-1.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 8,41 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,50-6,38 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 2,29 (s, 3H)

Ejemplo 24: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metilpiridin-2-il)fenil)acrilamida

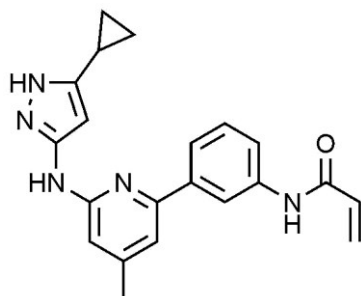


Se obtuvo el compuesto del título (3,3 mg, rendimiento: 65,7%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 16-1 y 3-amino-5-etil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo, respectivamente.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,38 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 7,57-5,71 (d, 1H),

7,45-7,42 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,48-6,45 (d, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,80-5,78 (d, 1H), 2,71-2,69 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,3-1,38 (t, 1H)

Ejemplo 25: Preparación de N-(3-(6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-metilpiridin-2-il)fenil)acrilamida

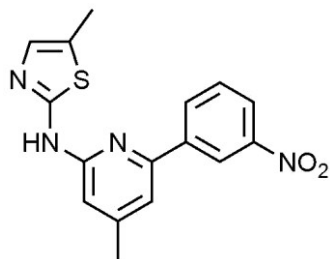


Se obtuvo el compuesto del título (5,2 mg, rendimiento: 52,8%) de la misma manera que en las etapas 2-2 a 2-5 del ejemplo 2, excepto en que en la etapa 2-2 del ejemplo 2, se usaron el producto intermedio obtenido en la etapa 16-1 y 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 2-1 y 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo, respectivamente.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,49-6,38 (m, 2H), 5,80-5,78 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,89-1,88 (m, 11H), 0,92 (m, 2H), 0,73 (m, 2H)

Ejemplo 26: Preparación de N-(3-(4-metil-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

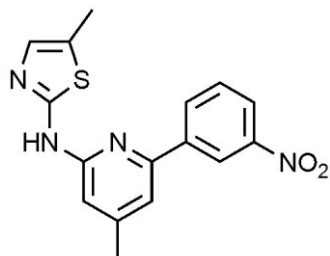
Etapas 26-1: Preparación de 5-metil-N-(4-metil-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (500,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 16-1 en 1,4-dioxano (5,0 ml) y luego se añadieron acetato de paladio (45,1 mg, 0,1 eq.) y Xantphos (231,4 mg, 0,2 eq.). Se añadieron 5-metiltiazol-2-amina (228,3 mg, 1 eq.) y carbonato de cesio (1,9 g, 3 eq.) y se hizo reaccionar la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (10,0 ml) y agua (10,0 ml) y luego se filtró el sólido resultante para dar el compuesto del título

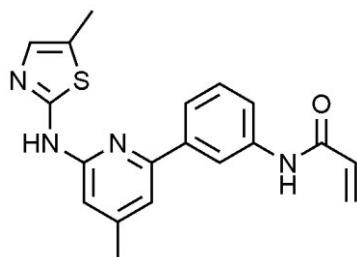
(424,9 mg, rendimiento: 65,4%).

Etapas 26-2: Preparación de N-(6-(3-aminofenil)-4-metilpiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (427,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 26-1 en disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (1,1 ml, 5 eq.). Se añadieron agua (4,0 ml), metanol (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) y luego se añadió paladio/carbono al 10% (400,0 mg) y se agitó la mezcla a 30-50°C durante 12 horas usando un globo de gas hidrógeno para que se completase la reacción. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con metanol (4,0 ml) y diclorometano (4,0 ml) y luego se concentró. Después de ajustar el pH a 9-12 usando disolución acuosa de hidróxido de sodio 12 N, se añadió acetato de etilo (2,0 ml) y se filtró el sólido para dar el compuesto del título (293,2 mg, rendimiento: 75,2%).

Etapas 26-3: Preparación de N-(3-(4-metil-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

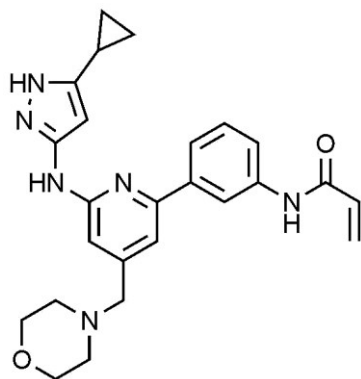


Se añadió el producto intermedio (290,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 26-2 a tetrahidrofurano (3,0 ml) y agua (0,6 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (246,5 mg, 3,0 eq.) y luego se enfrió hasta 0-10°C. Se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (79,5 µl, 1,0 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla a 0-10°C durante 1 hora para que se completase la reacción. Se añadieron agua (6,0 ml) y diclorometano (6,0 ml) y se separaron las fases. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano y luego se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (1,5 ml) y se filtró el sólido para dar el compuesto del título (180,0 mg, rendimiento: 52,5%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H),

7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50-6,46 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,80-5,78 (d, 1H)

Ejemplo 27: Preparación de N-(3-(6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

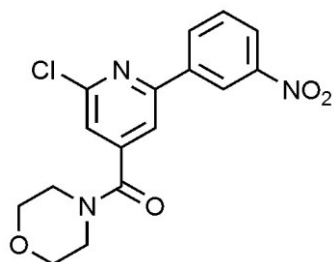


Se obtuvo el compuesto del título (3,8 mg, rendimiento 50,5%) de la misma manera que en el ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-4 del ejemplo 22, se usó 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar de 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,30 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, 1H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,47-6,38 (m, 2H), 5,80-5,78 (d, 1H), 3,72 (t, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,53 (t, 4H), 2,17 (q, 1H), 0,94-0,88 (m, 4H)

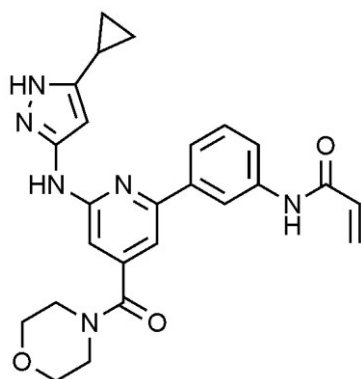
Ejemplo 28: Preparación de N-(3-(6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 28-1: Preparación de (2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)(morfolino)metanona



Se obtuvo el compuesto del título (105,0 mg, rendimiento 35,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 22-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-2.

Etapas 28-2: Preparación de N-(3-(6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

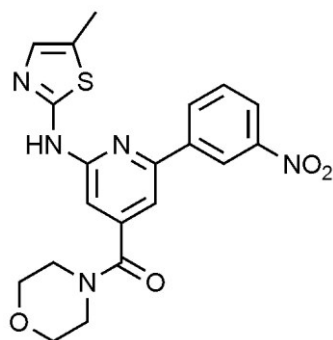


Se obtuvo el compuesto del título (15,2 mg, rendimiento 40,0%) de la misma manera que en las etapas 22-4 a 22-6 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-4 del ejemplo 22, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 28-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,39 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 3,89-3,87 (t, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,76-0,73 (m, 2H)

Ejemplo 29: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

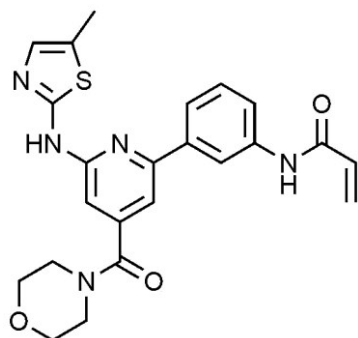
Etapas 29-1: Preparación de (2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il) morfolino)metanona



Se disolvió el producto intermedio (200,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 28-1 en 1,4-dioxano (2,0 ml) y luego se añadieron acetato de paladio (12,9 mg, 0,1 eq.) y Xantphos (66,5 mg, 0,2 eq.). Se añadieron 5-metiltiazol-2-amina (37,7 mg, 1 eq.) y carbonato de cesio (562,0 g, 3 eq.) y se hizo reaccionar la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (4,0 ml) y agua (4,0 ml) y luego se filtró el sólido resultante para dar el compuesto del título (134,6 mg, rendimiento: 55,0%).

Etapas 29-2: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolin-4-

carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

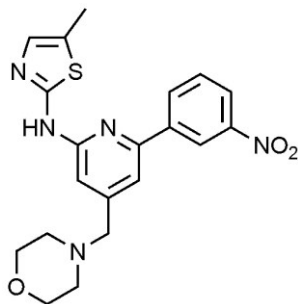


Se obtuvo el compuesto del título (59,8 mg, rendimiento: 60%) de la misma manera que en las etapas 26-2 y 26-3 del ejemplo 26, excepto por que en la etapa 26-2 del ejemplo 26, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 29-2 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 26-1.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,74 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,56-7,55 (d, 1H), 7,50-7,47 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 2H) 5,81-5,78 (d, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H)

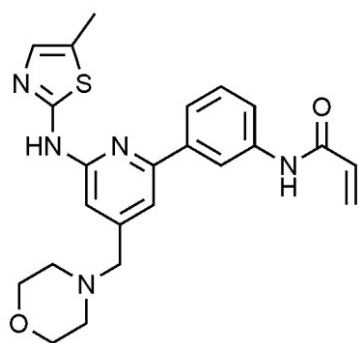
Ejemplo 30: Preparación de N-(3-(6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 30-1: Preparación de 5-metil-N-(4-(morfolinometil)-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (200,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 22-3 en 1,4-dioxano (2,0 ml) y luego se añadieron acetato de paladio (13,5 mg, 0,1 eq.) y Xantphos (69,4 mg, 0,2 eq.). Se añadieron 5-metiltiazol-2-amina (68,5 mg, 1 eq.) y carbonato de cesio (586,5 g, 3 eq.) y luego se hizo reaccionar la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (4,0 ml) y agua (4,0 ml) y se filtró el sólido resultante para dar el compuesto del título (123,4 mg, rendimiento: 50,0%).

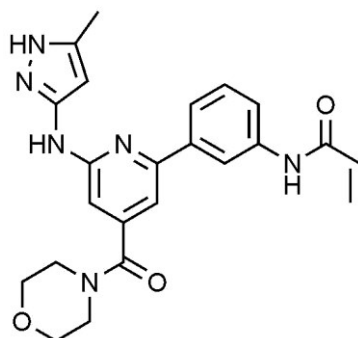
Etapas 30-2: Preparación de N-(3-(6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (55,5 mg, rendimiento 60,2%) de la misma manera que en las etapas 26-2 y 26-3 del ejemplo 26, excepto por que en la etapa 26-2 del ejemplo 26, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 30-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 26-1.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,34 (s, 1H), 7,74-7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48-6,41 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,80-5,77 (d, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 4H), 1,49 (m, 2H)

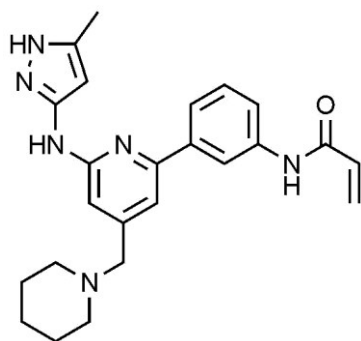
Ejemplo 31: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (15,5 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 28, excepto por que en el ejemplo 28, se usó 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo en lugar de 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,44 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,5-6,37 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,29 (s, 3H)

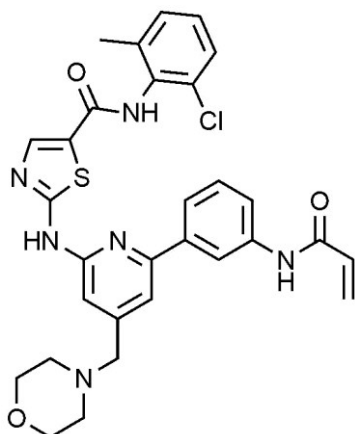
Ejemplo 32: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 50,0%) de la misma manera que en el ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-1 del ejemplo 22, se usó piperidina en lugar de morfolina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,44 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 3H)

Ejemplo 33: Preparación de 2-((6-(3-acrilamidofenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida



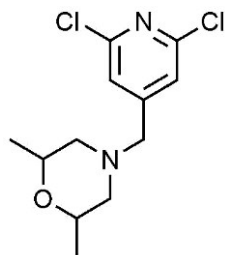
Se obtuvo el compuesto del título (12,0 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó 2-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida en lugar de 5-metiltiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,84 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48-7,45 (t, 1H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,03-6,00 (d, 1H), 5,48-5,45 (d, 1H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 34: Preparación de N-(3-(4-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

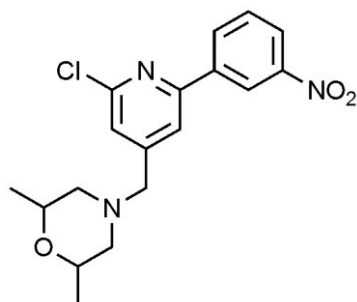
Etapas 34-1: Preparación de 4-((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)-2,6-

dimetilmorfolina



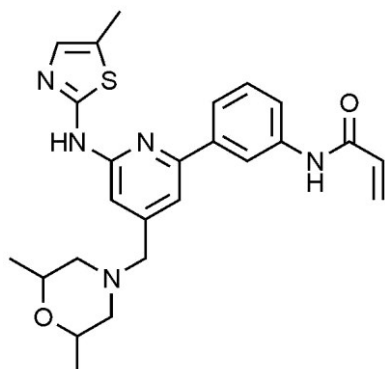
Se obtuvo el compuesto del título (429,7 mg, rendimiento: 90,0%) de la misma manera que en las etapas 22-1 y 22-2 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-1 del ejemplo 22, se usó dimetilmorfolina en lugar de morfolina.

Etapla 34-2: Preparación de 4-((2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)-2,6-dimetilmorfolina



Se obtuvo el compuesto del título (131,5 mg, rendimiento: 25,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 34-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-2.

Etapla 34-3: Preparación de N-(3-(4-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



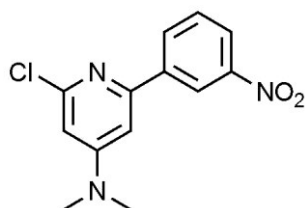
Se obtuvo el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó 4-((2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)-2,6-dimetilmorfolina en lugar del producto

intermedio obtenido en la etapa 22-3.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,49 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50-7,47 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,50-6,47 (d, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82-5,20 (d, 1H), 3,75-3,74 (s, 2H), 2,73-2,71 (d, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,83-1,79 (t, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H)

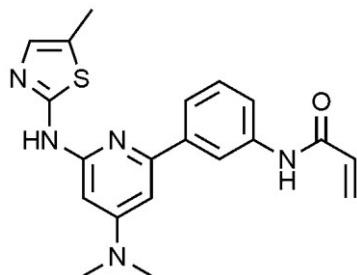
Ejemplo 35: Preparación de N-(3-(4-(dimetilamino)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 35-1: Preparación de 2-cloro-N,N-dimetil-6-(3-nitrofenil)piridin-4-amina



Se obtuvo el compuesto del título (131,5 mg, rendimiento: 28,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó 2,6-dicloro-N,N-dimetilpiridin-4-amina en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-2.

Etapla 35-2: Preparación de N-(3-(4-(dimetilamino)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

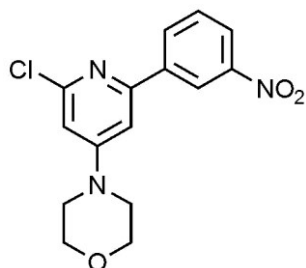


Se obtuvo el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento: 50,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 35-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,48-6,44 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,80-5,78 (d, 1), 3,09 (s, 6H), 2,35 (s, 3H)

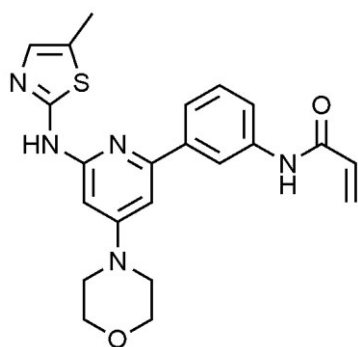
Ejemplo 36: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-morfolinopiridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 36-1: Preparación de 4-(2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título (210,0 mg, rendimiento: 28,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto en que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó 4-(2,6-dicloropiridin-4-il)morfolina en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-2.

Etapla 36-2: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-morfolinopiridin-2-il)fenil)acrilamida

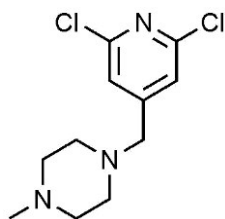


Se obtuvo el compuesto del título (10,5 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 36-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,46 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, 1H), 7,61-7,59 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,50-6,37 (m, 2H), 5,79-5,77 (d, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,24 (s, 3H)

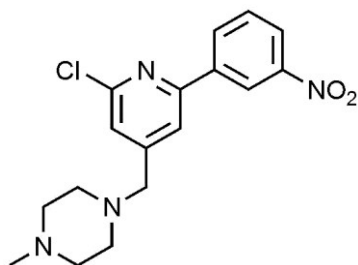
Ejemplo 37: Preparación de N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 37-1: Preparación de 1-((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)-4-metilpiperazina



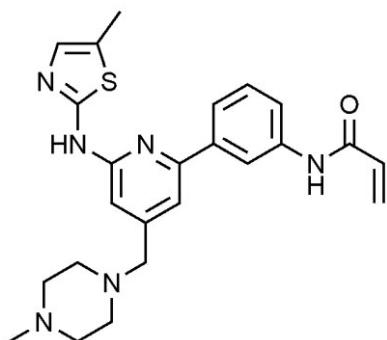
Se obtuvo el compuesto del título (350,0 mg, rendimiento: 80,0%) de la misma manera que en las etapas 22-1 y 22-2, excepto por que en la etapa 22-1 del ejemplo 22, se usó 1-metilpiperazina en lugar de morfolina.

Etapla 37-2: Preparación de 1-((2-cloro-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)-4-metilpiperazina



Se obtuvo el compuesto del título (140,6 mg, rendimiento: 30,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 37-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-2.

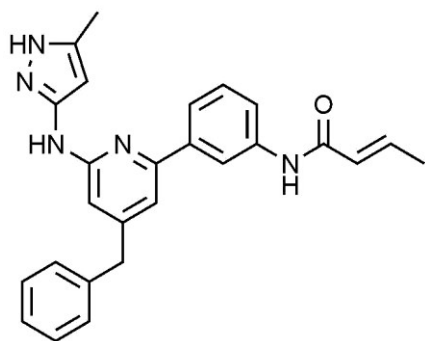
Etapla 37-3: Preparación de N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 37-2 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

^1H -RMN (500 MHz, MeOD): 8,68 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,52-6,47 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,6 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

Ejemplo 38: Preparación de (E)-N-(3-(4-bencil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)fenil)but-2-enamida

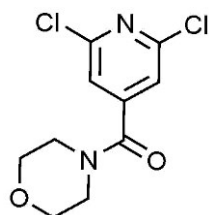


Se obtuvo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto por que en la etapa 2-4 del ejemplo 2, se usó cloruro de (E)-but-2-enoílo en lugar de cloruro de acrilóilo.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,22 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,40-7,37 (t, 1H), 7,31-7,26 (m, 5H), 7,22-7,19 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,91 (d, 3H)

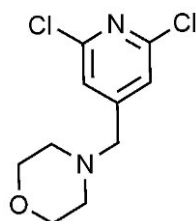
Ejemplo 39: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 39-1: Preparación de (2,6-dicloropiridin-4-il)(morfolino)metanona



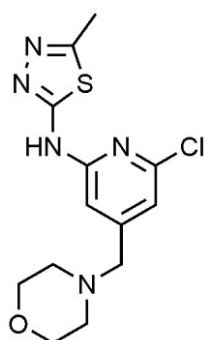
Después de disolver 1,1'-carbonildiimidazol (5,0 g, 1,2 eq.) en dimetilformamida (30,0 ml), se añadió ácido 2,6-dicloroisonicotínico (5,0 g, 1,0 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió morfolina (2,7 ml, 1,2 eq.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con diclorometano y se filtró para dar el compuesto del título (sólido blanco, 5,5 g, rendimiento: 81%).

Etapla 39-2: Preparación de 4-((2,6-dicloropiridin-4-il)metil)morfolina



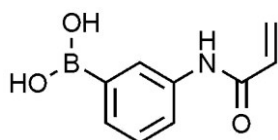
Se disolvió el producto intermedio (5,5 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 39-1 en diclorometano (60,0 ml) y luego se añadió disolución de borano-tetrahidrofurano 0,9 M (87,0 ml, 3,7 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (sólido blanco, 3,4 g, rendimiento: 66%).

Etapas 39-3: Preparación de N-(6-cloro-4-(morfolinometil)piridin-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Después de disolver el producto intermedio (100,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 39-2 en 1,4-dioxano (10,0 ml), se añadieron de manera secuencial carbonato de sodio (127,2 mg, 3,0 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (73,3 mg, 0,2 eq.), Xantphos (92,6 mg, 0,4 eq.) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (46,6 mg, 1,0 eq.). Se agitó la mezcla a 140°C durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante en diclorometano y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido blanco, 24,1 mg, rendimiento: 19%).

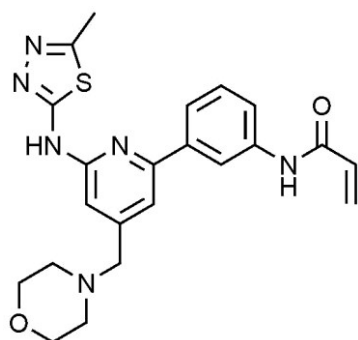
Etapas 39-4: Preparación de ácido (3-acrilamidofenil)borónico



Después de disolverse ácido (3-aminofenil)borónico (10,0 g, 1,0 eq.) en diclorometano (80,0 ml), se añadieron de manera secuencial diisopropiletilamina (11,2 ml, 1,0 eq.) y cloruro de acrilóilo (5,24 ml, 10 eq.) a 0-5°C. Se agitó la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a

presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10: 1) para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 5,0 g, rendimiento: 41%).

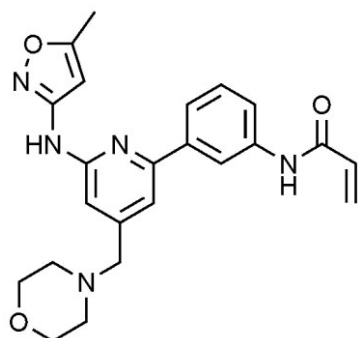
Etap 39-5: Preparación de N-(3-(6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Después de disolver el producto intermedio (20,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 39-3 en 1,4-dioxano (3,0 ml), se añadieron de manera secuencial el producto intermedio obtenido en la etapa 39-4 (11,7 mg, 1,0 eq.), carbonato de sodio (25,4 mg, 4,0 eq.), agua (1,0 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,9 mg, 0,1 eq.). Se agitó la mezcla a 140°C durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=4:1) para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 3,3 mg, rendimiento: 13%).

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,78 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (m, 4H)

Ejemplo 40: Preparación de N-(3-(6-((5-metilisoxazol-3-ilamino)-4-(morfolino)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

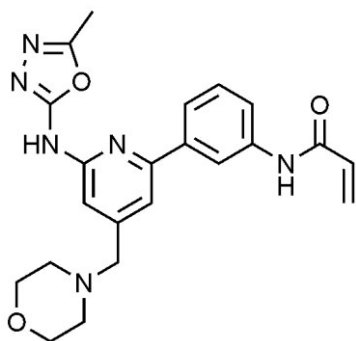


Se obtuvo el compuesto del título (8,6 mg, rendimiento: 27%) de la misma

manera que en el ejemplo 39, excepto por que en la etapa 39-3 del ejemplo 39, se usó 5-metilisoxazol-3-amina en lugar de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,28 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)

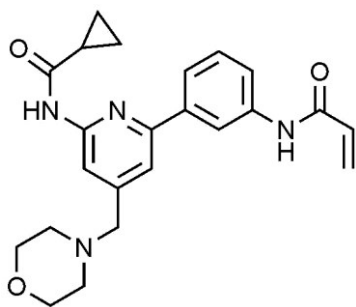
Ejemplo 41: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (16,0 mg, rendimiento: 21%) de la misma manera que en el ejemplo 39, excepto por que en la etapa 39-3 del ejemplo 39, se usó 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina en lugar de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,40 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,49 (s, 3H)

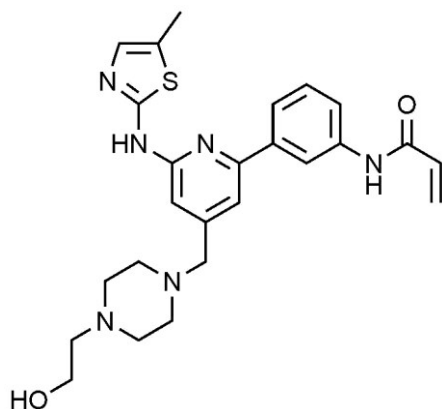
Ejemplo 42: Preparación de N-(6-(3-acrilamidofenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



Se obtuvo el compuesto del título (22,1 mg, rendimiento: 20%) de la misma manera que en el ejemplo 39, excepto por que en la etapa 39-3 del ejemplo 39, se usó ciclopropanocarboxamida en lugar de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,92 (m, 2H)

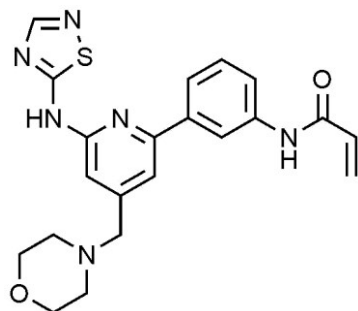
Ejemplo 43: Preparación de N-(3-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 50,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 1-metilpiperazina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,67 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, 1H), 7,56-7,55 (d, 1H), 7,48-7,45 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,52-6,39 (m, 1H), 5,81-5,79 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,6-2,8 (m, 8H), 2,42 (s, 3H)

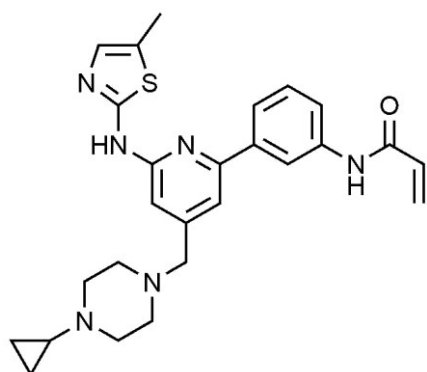
Ejemplo 44: Preparación de N-(3-(6-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (5,3 mg, rendimiento: 9%) de la misma manera que en el ejemplo 39, excepto por que en la etapa 39-3 del ejemplo 39, se usó 1,2,4-tiadiazol-5-amina en lugar de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,53 (m, 4H)

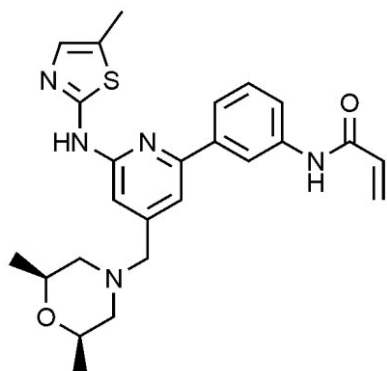
Ejemplo 45: Preparación de N-(3-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (13,0 mg, rendimiento: 52,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-ciclopropilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,47 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50-6,47 (d, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82-5,80 (d, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 0,80 (m, 1H), 0,45-0,44 (m, 2H), 0,41-0,40 (m, 2H)

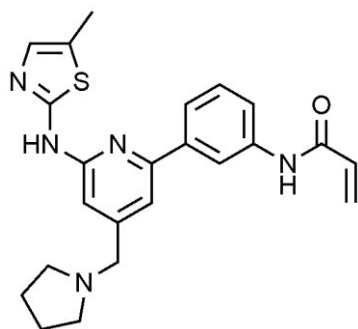
Ejemplo 46: Preparación de N-(3-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (12,0 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina en lugar de 1-metilpiperazina.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50-7,49 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50-6,47 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,82-5,80 (d, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,74-2,72 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,83-1,79 (t, 2H), 1,16-1,13 (d, 6H)

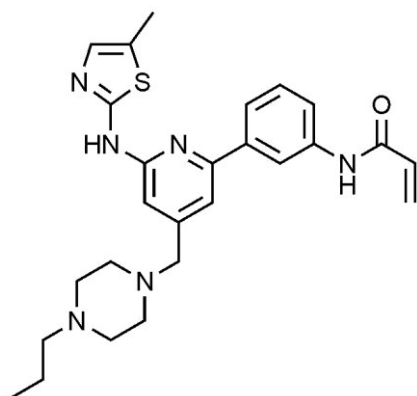
Ejemplo 47: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (18,0 mg, rendimiento: 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó pirrolidina en lugar de 1-metilpiperazina.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,49-6,46 (d, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,81-5,79 (d, 1H)

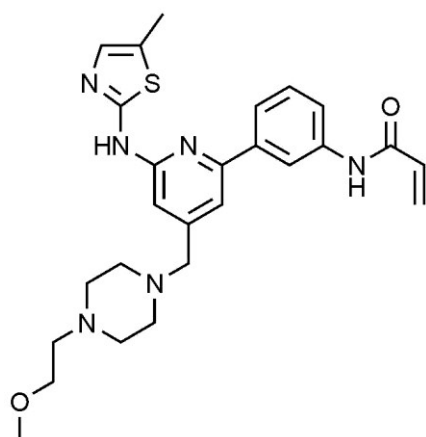
Ejemplo 48: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-((4-propilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-propilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,49-7,45 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,50-6,46 (d, 1H), 6,35-6,29 (, 1H), 5,81-5,78 (d, 1H), 2,54 (m. 4H), 2,34-2,31 (t, 2H), 1,79 (4H), 1,54-1,49 (m, 4H), 0,91-0,88 (t, 3H)

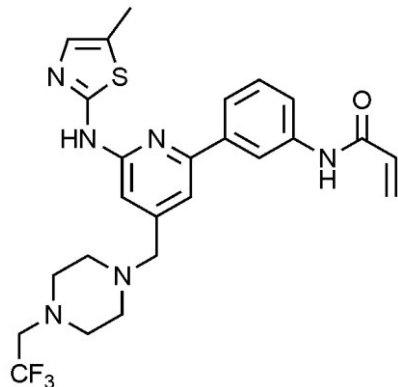
Ejemplo 49: Preparación de N-(3-(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (6,8 mg, rendimiento: 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto en que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-(2-metoxietil)piperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,41 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47-7,43 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,49-6,46 (d, 1H), 6,46-6,30 (m, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H), 3,52-3,49 (t, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,60-2,59 (t, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)

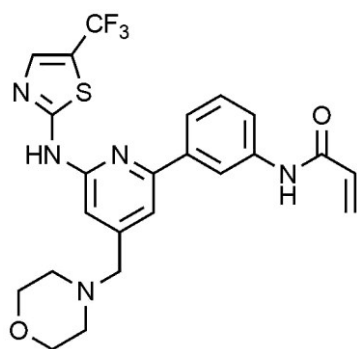
Ejemplo 50: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-((2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-il)fenilacrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO): 8,63 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,64-7,62 (d, 1H), 7,47-7,44 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,30-6,26 (d, 1H), 5,7-5,73 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,36 (s, 3H)

Ejemplo 51: Preparación de N-(3-(4-(morfolinometil)-6-((5-(trifluorometil)thiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

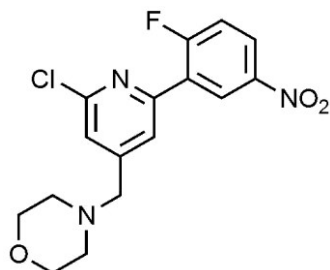


Se obtuvo el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento: 42,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto en que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó 5-(trifluorometil)tiazol-2-amina en lugar de 5-metiltiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,53 (s, 1H), 7,89-7,88 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58-7,52 (d, 1H), 7,50-7,46 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50-6,47 (d, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 5,83-5,81 (d, 1H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (m, 4H).

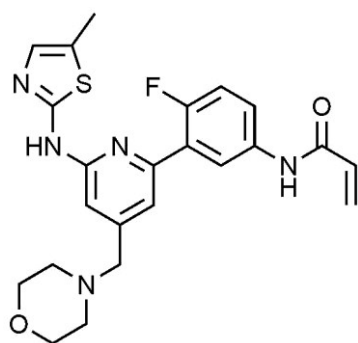
Ejemplo 52: Preparación de N-(4-fluoro-3-(6-(5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 52-1: Preparación de 4-((2-cloro-6-(2-fluoro-5-nitrofenil)piridin-4-il)metil)morfolina



Se obtuvo el compuesto del título (150,0 mg, rendimiento 25,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico en lugar de ácido 3-nitrofenilborónico.

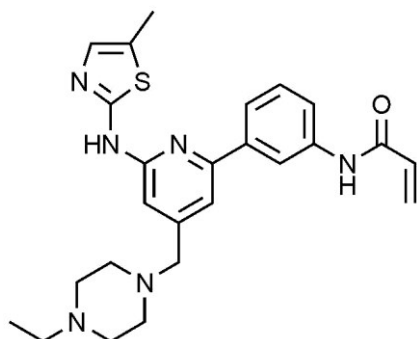
Etapla 52-2: Preparación de N-(4-fluoro-3-(6-(5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (25,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 52-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 11,06 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,48-6,35 (m, 1H), 6,29-6,25 (d, 1H), 5,77-5,75 (d, 1H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,31 (s, 3H)

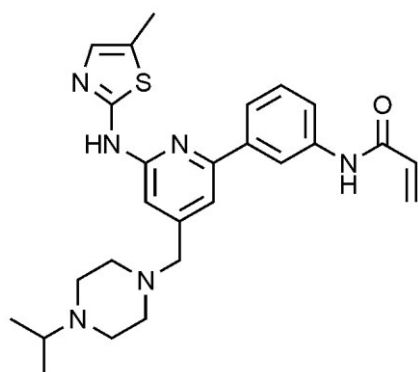
Ejemplo 53: Preparación de N-(3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenilacrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento 38,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-etilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, 1H), 7,48-7,45 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,50-6,46 (d, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,80-5,78 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,50 (m, 8H), 2,39 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,11-1,08 (t, 3H)

Ejemplo 54: Preparación de N-(3-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

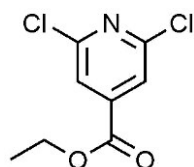


Se obtuvo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto por que en la etapa 37-1 del ejemplo 37, se usó 1-isopropilpiperazina en lugar de 1-metilpiperazina.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,844 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50-6,46 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,81-5,79 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,59 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H)

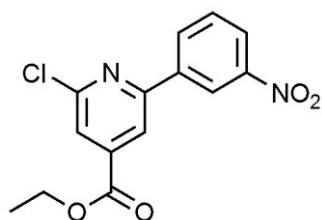
Ejemplo 55: Preparación de N-(3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapas 55-1: Preparación de 2,6-dicloroisonicotinato de etilo



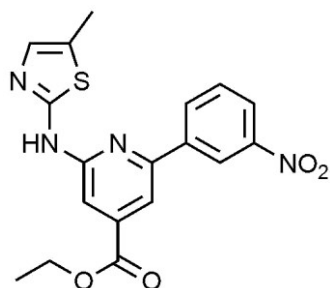
Se disolvió ácido 2,6-dicloroisonicotínico (5,0 g, 26,0 mmol) en etanol (50 ml), se enfrió hasta 0°C , y luego se añadió lentamente cloruro de tionilo (78,1 ml, 78,1 mmol, disolución en diclorometano 1 M) gota a gota. Se agitó la disolución de reacción durante 20 horas y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo concentrado en una pequeña cantidad de diclorometano, y se añadió agua lentamente gota a gota, y luego se filtró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 61,1%).

Etapas 55-2: Preparación de 2-cloro-6-(3-nitrofenil)isonicotinato de etilo



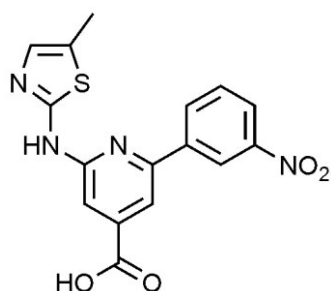
Se disolvieron el producto intermedio (500,0 mg, 2,3 mmol) obtenido en la etapa 55-1, carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (166,3 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano:H₂O (disolución 6:1, 10 ml) y luego se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente ácido 3-nitrofenilborónico (379,0 mg, 2,3 mmol) gota a gota a la disolución de reacción, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, se separó la fase orgánica, se trató con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:n-hexano=1:10 → diclorometano:n-hexano=1:5) para dar el compuesto del título (292,0 mg, rendimiento 41,9%).

Etapas 55-3: Preparación de 2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)isonicotinato de etilo



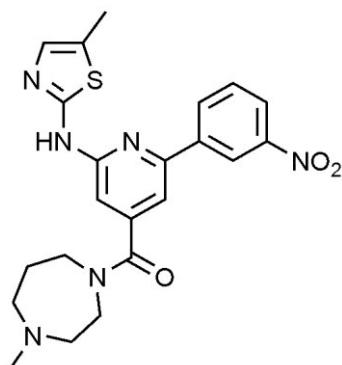
Se disolvieron el producto intermedio (140,0 mg, 0,5 mmol) obtenido en la etapa 55-2, acetato de paladio (10,3 mg, 0,05 mmol), carbonato de cesio (446,2 mg, 1,4 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52,8 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y luego se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 2-aminotiazol (52,1 mg, 0,5 mmol) a la disolución de reacción y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron gota a gota 5 ml de acetato de etilo a la reacción, y luego se añadió agua, se agitó durante 30 minutos, y se filtró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 88,9%).

Etapas 55-4: Preparación de ácido 2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)isonicotínico



Se disolvió el producto intermedio (360,0 mg, 1,0 mmol) obtenido en la etapa 55-3 en etanol (3 ml) y luego se añadió lentamente disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (8 ml) gota a gota. Se agitó la disolución de reacción a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua gota a gota y se filtró para dar el compuesto del título (189 mg, rendimiento 56,8%).

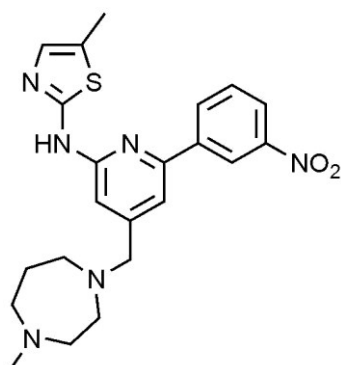
Etapas 55-5: Preparación de (4-metil-1,4-diazepan-1-il)(2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metanona



Se disolvieron el producto intermedio (180,0 mg, 0,5 mmol) obtenido en la etapa 55-4, 1-hidroxibenzotiazol (97,0 mg, 0,6 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carboimida (121,3 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 1-metilhomopiperazina (68,9 ul, 0,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

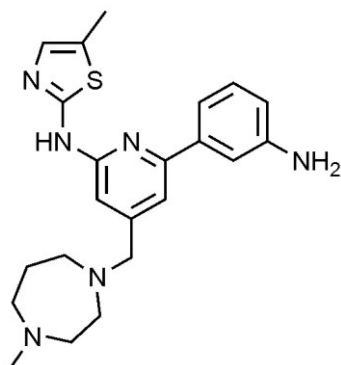
Se añadió agua a la disolución de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Se trató la fase orgánica con sulfato de sodio, luego se filtró y se secó para dar el compuesto del título (180,0 mg, rendimiento: 75,6%).

Etapas 55-6: Preparación de 5-metil-N-(4-((4-metil-1,4-diazepin-1-il)metil)-6-(3-nitrofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (170,0 mg, 0,4 mmol) obtenido en la etapa 56-5 en diclorometano (1 ml). Después de la sustitución con atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota borano (disolución en tetrahidrofurano 0,9 M, 1,3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución de reacción a 50°C durante 16 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C, se añadió lentamente disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N (2 ml, 7,5 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la disolución de reacción hasta pH 12 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% en peso, y se extrajo con diclorometano. Se trató la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para dar el compuesto del título (120,0 mg, rendimiento: 72,8%).

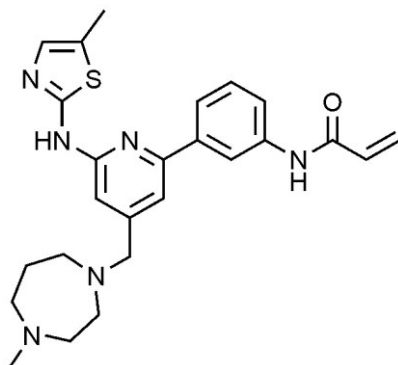
Etapas 55-7: Preparación de N-(6-(3-aminofenil)-4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)piridin-2-il)-5-metiltiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (100,0 mg, 0,2 mmol) obtenido en la etapa 55-6 en metanol (1 ml) y se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 M (disolución en acetato de etilo, 5 gotas) gota a gota, y se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (56,0 mg, rendimiento: 93,2%).

Etapas 55-8: Preparación de N-(3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-6-(5-

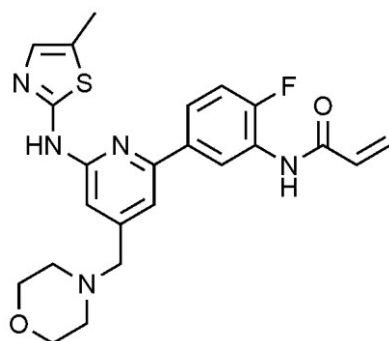
metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se disolvieron el producto intermedio (56,0 mg, 0,1 mmol) obtenido en la etapa 55-7, bicarbonato de sodio (23,0 mg, 0,3 mmol) en una disolución mixta de tetrahidrofurano:agua (2 ml:0,3 ml) y se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (11,1 μ l, 0,1 mmol) gota a gota a la misma, y luego se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución de reacción, que se extrajo con acetato de etilo, y se trató la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=10:1) para dar el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 15,8%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 10,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83-7,59 (m, 2H), 7,40-7,32 (t, 1H), 7,02-6,82 (m, 3H), 6,55-6,52 (m, 2H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,71-5,83 (d, 2H), 3,77-3,79 (m, 4H), 3,58-3,35 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H) 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 56: Preparación de N-(2-fluoro-5-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

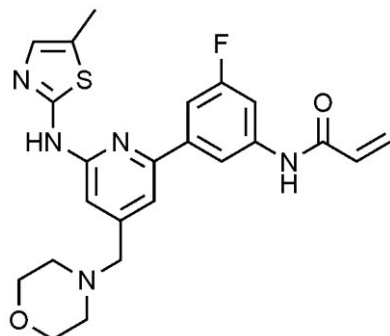


Se obtuvo el compuesto del título (12,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 52, excepto por que en la etapa 52-1 del ejemplo 52, se usó ácido (4-fluoro-3-nitrofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 9,29 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s,

1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,52-6,49 (d, 1H), 6,37-3,61 (m, 1H), 5,86-5,54 (d, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,47 (s, 3H)

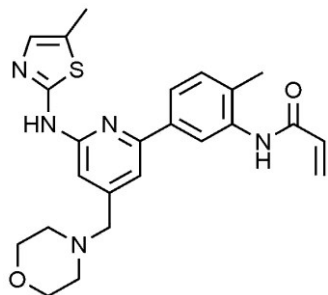
Ejemplo 57: Preparación de N-(3-fluoro-5-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (12,0 mg, rendimiento 35,0%) de la misma manera que en el ejemplo 52, excepto por que en la etapa 52-1 del ejemplo 52, se usó ácido (3-fluoro-5-nitrofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) : 8,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,51-6,47 (d, 1H), 6,32-6,42 (m, 1H), 5,84-5,82 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,44 (s, 3H)

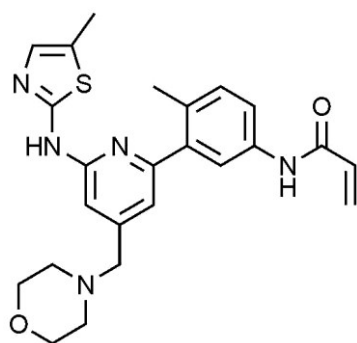
Ejemplo 58: Preparación de N-(2-metil-5-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (20,0 mg, rendimiento: 45,0%) de la misma manera que en el ejemplo 52, excepto por que en la etapa 52-1 del ejemplo 52, se usó ácido (4-metil-3-nitrofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,8 (d, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H)

Ejemplo 59: Preparación de N-(4-metil-3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

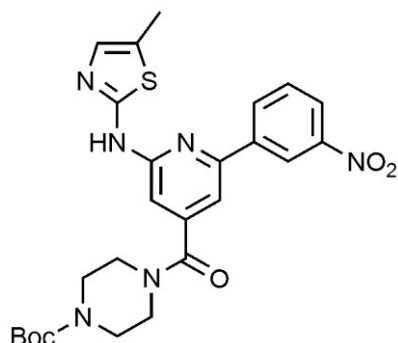


Se obtuvo el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 40,0%) de la misma manera que en el ejemplo 52, excepto por que en la etapa 52-1 del ejemplo 52, se usó ácido (2-metil-3-nitrofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,80-3,90 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,4-2,50 (s, 3H), 2,30-2,40 (s, 3H)

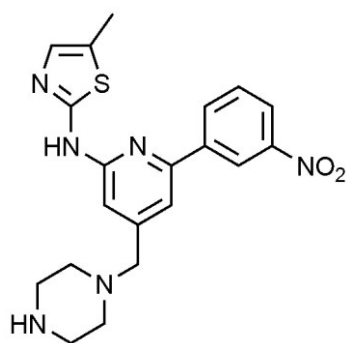
Ejemplo 60: Preparación de N-(3-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 60-1: Preparación de 4-(2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)isonicotinoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



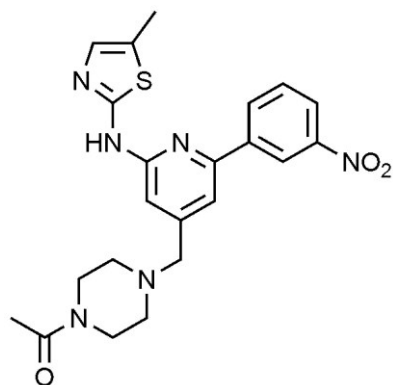
Se disolvieron el producto intermedio (2,8 g, 7,9 mmol) obtenido en la etapa 55-4, 1-hidroxibenzotiazol (1,4 g, 9,4 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,4 g, 9,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 8,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se trató la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 83,7%).

Etapla 60-2: Preparación de 1-(4-((2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona



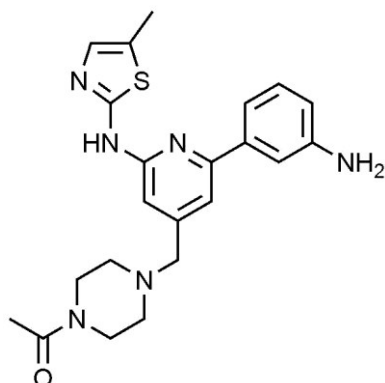
Se disolvió el producto intermedio (3,4 g, 6,5 mmol) obtenido en la etapa 60-1 en diclorometano (15 ml). Después de la sustitución con atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota borano (disolución en tetrahidrofurano 0,9 M, 22 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución de reacción a 50°C durante 16 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C, se añadió lentamente disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N (32,4 ml, 0,1 mol) gota a gota a la misma y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la disolución de reacción hasta pH 12 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% en peso, y se extrajo con diclorometano. Se trató la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para dar el compuesto del título (1,94 g, rendimiento: 72,8%).

Etapas 60-3: Preparación de 1-(4-((2-((5-metiltiazol-2-il)amino-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona



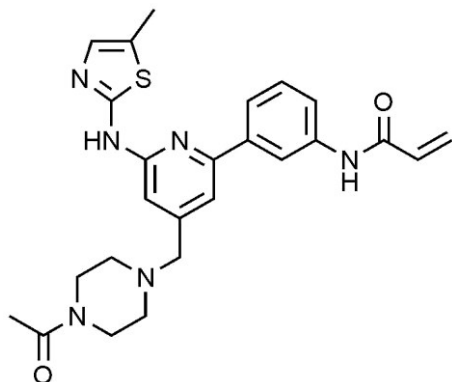
Después de disolver el producto intermedio (100,0 mg, 0,2 mmol) obtenido en la etapa 60-2 en tetrahidrofurano (1 ml), se añadieron gota a gota trietilamina (51,0 µL, 0,4 mmol) y cloruro de acetilo (17,4 µL, 0,2 mmol) de manera secuencial y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y luego se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:metanol=15:1) para dar el compuesto del título (59,0 mg, rendimiento: 55,3%).

Etapla 60-4: Preparación de 1-(4-((2-(3-aminofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona



Después de disolver el producto intermedio (59,0 mg, 0,1 mmol) obtenido en la etapa 60-3 en metanol (2 ml), se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 M (disolución en acetato de etilo, 5 gotas) gota a gota y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (50,0 mg, rendimiento: 90,9%).

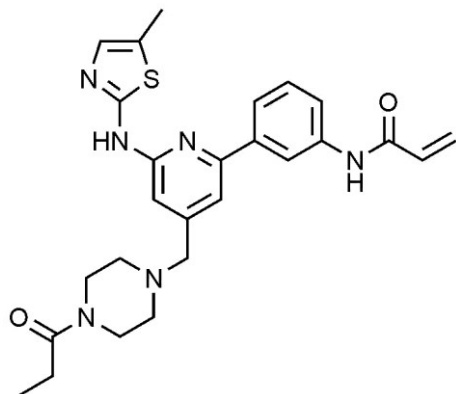
Etapla 60-5: Preparación de N-(3-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Después de disolver el producto intermedio (50,0 mg, 0,1 mmol) obtenido en la etapa 60-4 y bicarbonato de sodio (20,6 mg, 0,2 mmol) en una disolución mixta de tetrahidrofurano:agua (2 ml: 0,3 ml), se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (10,0 ul, 0,1 mmol) gota a gota, y luego se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución de reacción, que se extrajo con acetato de etilo, y se trató la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró. Se purificó el residuo concentrado mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=10:1) para dar el compuesto del título (14,8 mg, rendimiento: 24,8%).

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 11,05 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,44 (sa, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), EM M/z: 477,33 [m+1].

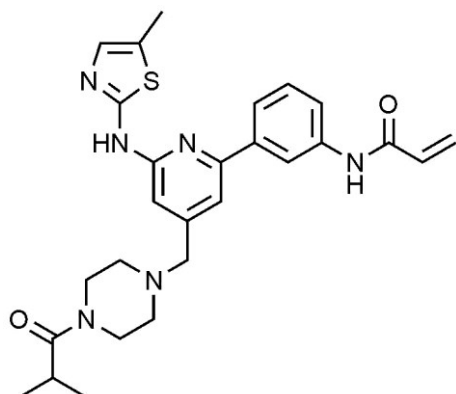
Ejemplo 61: Preparación de N-(3'-((5-metiltiazol-2-il)amino)-5'-((4-propionilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (rendimiento total: 5,9%, 3 etapas) de la misma manera que en las etapas 60-3 a 60-5 del ejemplo 60, excepto por que en la etapa 60-3 del ejemplo 60, se usó cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 11,05 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,78-5,76 (m, 1H), 5,32-5,30 (m, 2H), 3,44 (sa, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 4H), 0,79-0,9 (m, 3H), EM M/z: 491,41 [m+1]

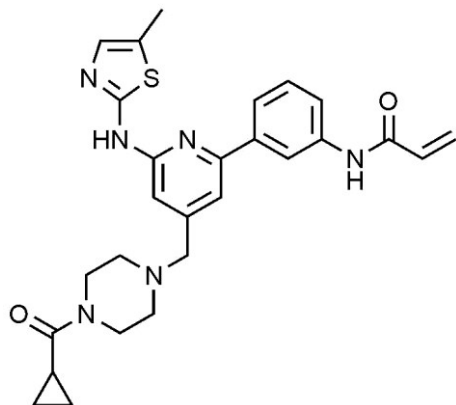
Ejemplo 62: Preparación de N-(3'-((4-isobutilpiperazin-1-il)metil)-5'-((5-metiltiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (rendimiento total: 9,0%, 3 etapas) de la misma manera que en las etapas 60-3 a 60-5 del ejemplo 60, excepto por que en la etapa 60-3 del ejemplo 60, se usó cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de acetilo.

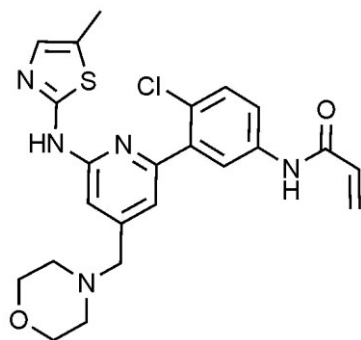
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 11,04 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,97-1,99 (m, 3H), 0,97-0,96 (m, 4H), EM M/z: 505,37 [m+1]

Ejemplo 63: Preparación de N-(3'-((4-(ciclopropenocarbonil)piperazin-1-il)metil)-5'-((5-metiltiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (rendimiento total 12,1%, 3 etapas) de la misma manera que en las etapas 60-3 a 60-5 del ejemplo 60, excepto en que en la etapa 60-3 del ejemplo 60, se usó cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de acetilo.

Ejemplo 64: Preparación de N-(4-cloro-3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



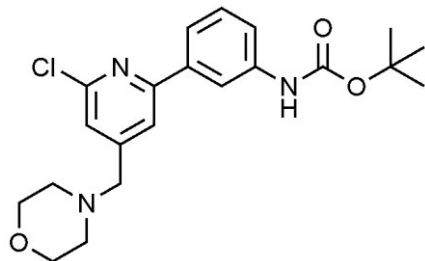
Se obtuvo el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 42,0%) de la misma manera que en el ejemplo 52, excepto en que en la etapa 52-1 del ejemplo 52, se usó ácido (2-cloro-3-nitrofenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-nitrofenil)borónico.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 10,18 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,53-6,48 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo 65: Preparación de N-metil-N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-

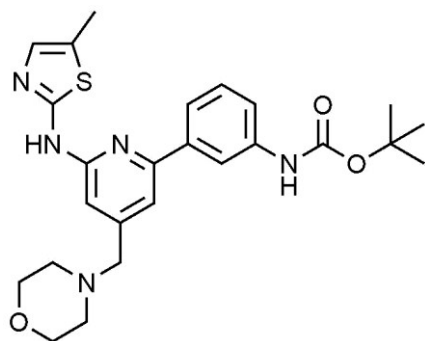
(morfolinometil)piridin-2-il)fenilacrilamida

Etapas 65-1: Preparación de (3-(6-cloro-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)carbamato de t-butilo



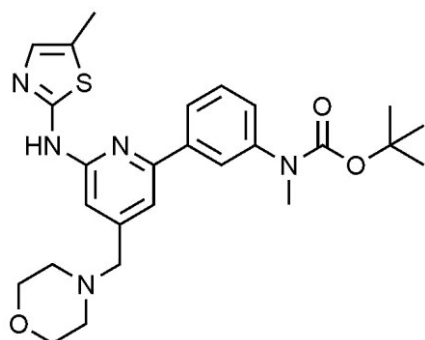
Se obtuvo el compuesto del título (450,0 mg, rendimiento: 35,0%) de la misma manera que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, excepto por que en la etapa 22-3 del ejemplo 22, se usó ácido 3-((1-t-butoxi)carbonil)amino)fenil)borónico en lugar de ácido 3-nitrofenilborónico.

Etapas 65-2: Preparación de (3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)carbamato de t-butilo



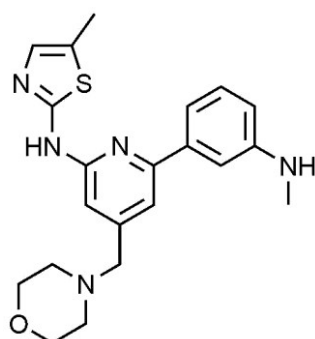
Se obtuvo el compuesto del título (348,8 mg, rendimiento 60,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó el producto intermedio obtenido en la etapa 65-1 en lugar del producto intermedio obtenido en la etapa 22-3.

Etapas 65-3: Preparación de metil(3-(6-(5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)carbamato de t-butilo



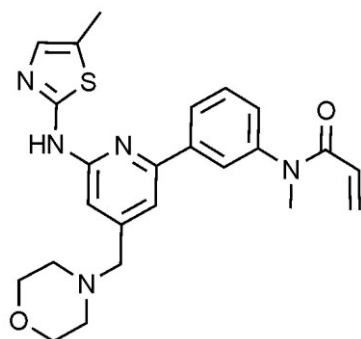
Se disolvió el producto intermedio (340,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 65-2 en tetrahidrofurano (3,4 ml) y luego, bajo nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (56,5 mg, 2 eq.) y se añadió yoduro de metilo (100,2 mg, 1 eq.). Se agitó la mezcla a 40-50°C durante 12 horas para que se completase la reacción. Después de añadir acetato de etilo (7,0 ml) y agua (7,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de acetato de etilo y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (235,9 mg, rendimiento: 74,0%).

Etapas 65-4: Preparación de 5-metil-N-(6-(3-metilamino)fenil)-4-(morfolinometil)piridin-2-il) tiazol-2-amina



Se disolvió el producto intermedio (200,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 65-3 en tetrahidrofurano (2,0 ml). Se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (670,2 ul, 10 eq.) y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas para que se completase la reacción. Después de ajustar el pH a 9-12 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 12 N, se concentró el disolvente orgánico para dar el compuesto del título (95,8 mg, rendimiento: 60,0%) como un sólido.

Etapas 65-5: Preparación de N-metil-N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

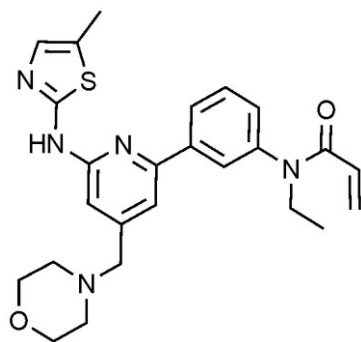


Se añadió el producto intermedio (90,0 mg, 1 eq.) obtenido en la etapa 65-4 a tetrahidrofurano (1,0 ml) y se añadió agua (2,0 ml). Se añadió bicarbonato de sodio

(57,5 mg, 3 eq.) y luego se enfrió hasta 0-10°C. Se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (18,5 ul, 1 eq.) gota a gota, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos para que se completase la reacción. Se añadieron diclorometano (2,0 ml) y agua (2,0 ml) y se separaron las fases. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase de diclorometano y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=15:1) para dar el compuesto del título (51,3 mg, rendimiento: 50,0%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 8,14 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, 1H), 7,61-7,58 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,18-6,19 (m, 2H), 5,60-5,58 (d, 1H), 3,6-6,7 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)

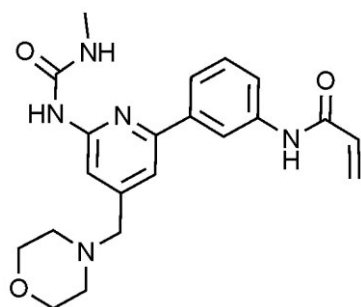
Ejemplo 66: Preparación de N-etil-N-(3-(6-(5-metiltiazol-2-ilamino)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (18,0 mg, rendimiento: 65,0%) de la misma manera que en el ejemplo 65, excepto por que en la etapa 65-3 del ejemplo 65, se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 8,12 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 7,62-7,59 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,33 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,56-5,54 (d, 1H), 3,81-3,79 (q, 2H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)

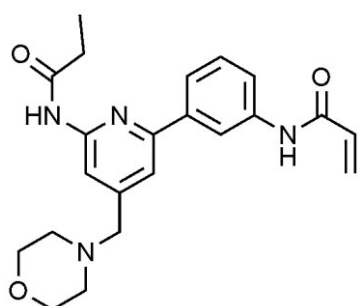
Ejemplo 67: Preparación de N-(3-(6-(3-metilureido)-4-(morfolinometil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento: 50,0%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto por que en la etapa 30-1 del ejemplo 30, se usó 1-metilurea en lugar de 5-metiltiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 8,44 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,59-7,57 (d, 1H), 7,44-7,41 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,48-6,44 (t, 1H), 6,29-6,25 (d, 1H), 5,78-5,75 (d, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,79-2,78 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)

Ejemplo 68: Preparación de N-(3-(4-(morfolinometil)-6-propionamidopiridin-2-il)fenil)acrilamida

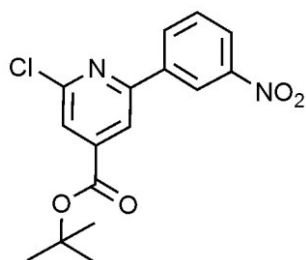


Se obtuvo el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento: 11%) de la misma manera que en el ejemplo 39, excepto por que en la etapa 39-3 del ejemplo 39, se usó propionamida en lugar de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,51-2,43 (m, 6H), 1,23 (t, 3H)

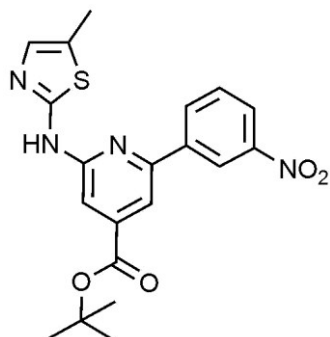
Ejemplo 69: Preparación de 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)-N-etilpiperazin-1-carboxamida

Etapas 69-1: Preparación de 2-cloro-6-(3-nitrofenil)isonicotinato de t-butilo



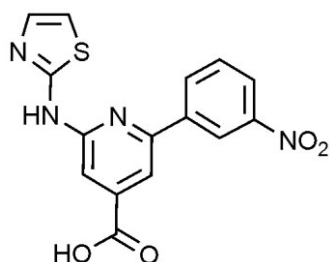
Después de disolver 2,6-dicloroisonicotinato de t-butilo (15,0 g, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (200,0 ml), se añadieron de manera secuencial ácido (3-nitrofenil)borónico (10,1 g, 1,0 eq.), carbonato de sodio (25,6 g, 4,0 eq.), agua (50,0 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,0 g, 0,1 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a 110°C durante 8 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con acetato de etilo, se filtró y se recogió el filtrado y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar el compuesto del título (sólido blanco, 7,3 g, rendimiento: 36%).

Etap 69-2: Preparación de 2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)isonicotinato de t-butilo



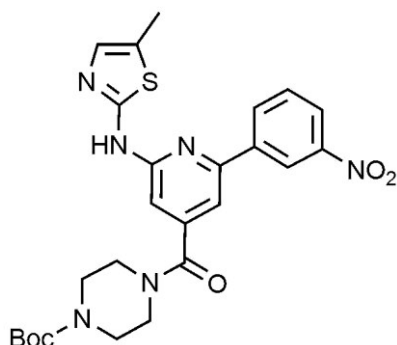
Después de disolverse el producto intermedio (1,0 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-1 en 1,4-dioxano (10,0 ml), se añadieron de manera secuencial carbonato de cesio (2,9 g, 3,0 eq.), acetato de paladio (67,4 mg, 0,1 eq.), Xantphos (549,4 mg, 0,2 eq.) y 5-metiltiazol-2-amina (341,1 mg, 1,0 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 768,6 mg, rendimiento: 62%).

Etap 69-3: Preparación de ácido 2-(3-nitrofenil)-6-(tiazol-2-ilamino)isonicotínico



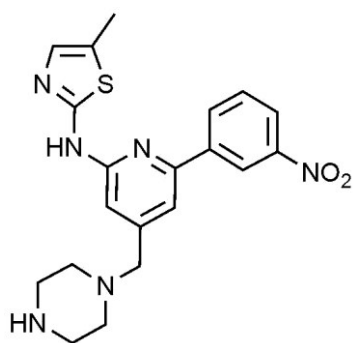
Después de disolverse el producto intermedio (5,4 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-2 en diclorometano (100,0 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20,0 ml, 20,0 eq.) y se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se formaron cristales, y se filtró para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 4,8 g, rendimiento: 99%).

Etapas 69-4: Preparación de 4-(2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)isonicotinoil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo



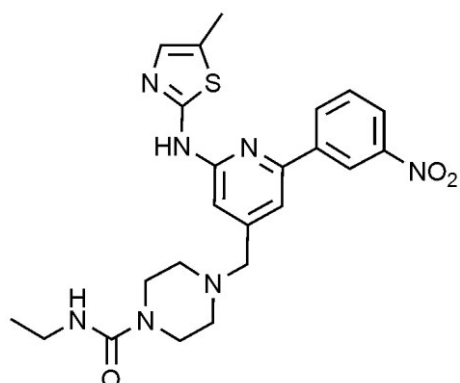
Después de disolver el producto intermedio (5,45 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-3 en dimetilformamida (50,0 ml), se añadieron de manera secuencial hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (8,7 g, 1,5 eq.), diisopropilamina (5,9 g, 3,0 eq.), piperazin-1-carboxilato de t-butilo (3,4 g, 1,2 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con acetato de etilo y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 5,3 g, rendimiento: 66%).

Etapas 69-5: Preparación de 5-metil-N-(6-(3-nitrofenil)-4-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



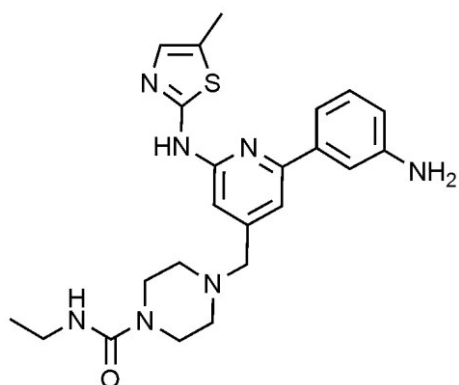
Después de disolver el producto intermedio (5,3 g, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-4 en diclorometano (200,0 ml), se añadió disolución de borano-tetrahidrofurano 0,9 M (45,0 ml, 4,0 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con diclorometano y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 2,1 g, rendimiento: 51%).

Etapas 69-6: Preparación de N-etil-4-((2-((5-metiltiazol-2-il)amino)-6-(3-nitrofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-carboxamida



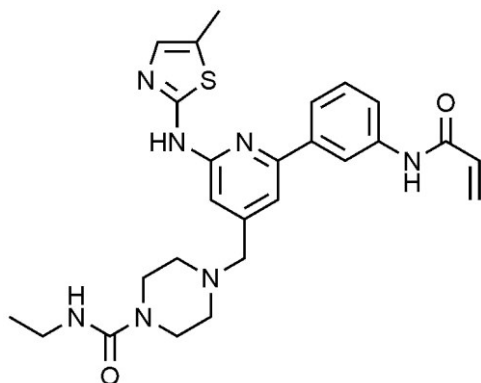
Después de disolver el producto intermedio (100,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-5 en dimetilformamida (5,0 ml), se añadió de manera secuencial trietilamina (50,9 µl, 1,5 eq.), isocianatoetano (13,6 µl, 1,1 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a 30°C durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con diclorometano, luego se filtró, se formó una vez más una suspensión con metanol y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido amarillo, 33,0 mg, rendimiento: 29%).

Etapas 69-7: Preparación de 4-((2-(3-aminofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)-N-etilpiperazin-1-carboxamida



Se disolvió el producto intermedio (33,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-6 en metanol (10,0 ml) y luego se hizo reaccionar durante 6 horas a temperatura ambiente en presencia de paladio-carbono y gas hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de Celite y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=9:1) para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 18,6 mg, rendimiento: 60%).

Etapas 69-8: Preparación de 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)-N-etilpiperazin-1-carboxamida

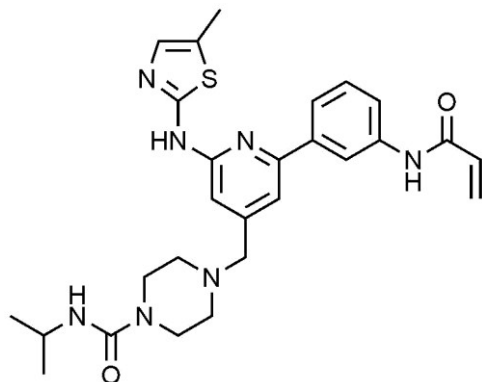


Después de disolver el producto intermedio (18,6 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 69-7 en tetrahidrofurano (2,0 ml), se añadieron de manera secuencial bicarbonato de sodio (6,9 mg, 2,0 eq.), agua (0,5 ml) y cloruro de acrilóilo (3,4 µl, 1,0 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con diclorometano y luego se filtró para obtener el compuesto del título (sólido blanco, 8,8 mg, rendimiento: 43%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 11,05 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 0,98

(t, 3H)

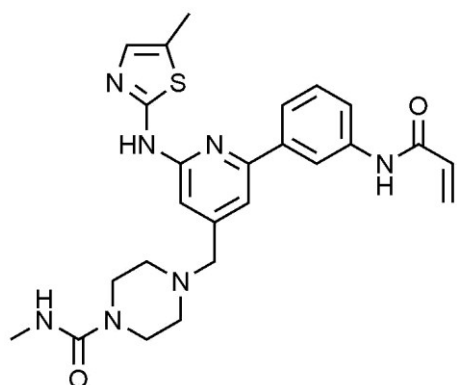
Ejemplo 70: Preparación de 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)-N-isopropilpiperazin-1-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título (9,2 mg, rendimiento: 42%) de la misma manera que en el ejemplo 69, excepto por que en la etapa 69-6 del ejemplo 69, se usó 2-isocianatopropano en lugar de isocianatoetano.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 11,06 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,35 (m, 6H), 1,01 (d, 6H)

Ejemplo 71: Preparación de 4-((2-(3-acrilamidofenil)-6-((5-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida



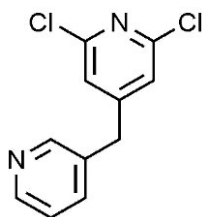
Se obtuvo el compuesto del título (4,8 mg, rendimiento: 21%) de la misma manera que en el ejemplo 69, excepto por que en la etapa 69-6 del ejemplo 69, se usó isocianatometano en lugar de isocianatoetano.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO): 11,04 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,36 (m, 6H)

Ejemplo 72: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-

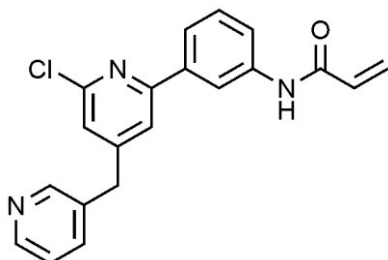
(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida

Etapla 72-1: Preparación de 2,6-dicloro-4-(piridin-3-ilmetil)piridina



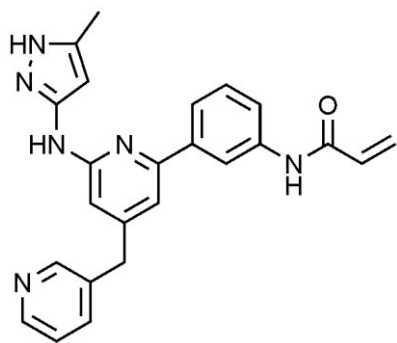
Después de disolver ácido (2,6-dicloropiridin-4-il)borónico (1,0 g, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (80,0 ml), se añadieron de manera secuencial bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (1,3 g, 1,0 eq.), carbonato de sodio (1,7 g, 3,0 eq.), agua (20,0 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (381,2 mg, 0,1 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar el compuesto del título (sólido marrón, 416,7 mg, rendimiento: 34%).

Etapla 72-2: Preparación de N-(3-(6-cloro-4-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Después de disolverse el producto intermedio (416,7 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 72-1 en 1,4-dioxano (10,0 ml), se añadieron de manera secuencial carbonato de sodio (737,7 mg, 4,0 eq.), agua (2,0 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (208,0 mg, 0,1 eq.) y ácido (3-acrilamidofenil)borónico (332,9 mg, 1,0 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla a 120°C durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se formó una suspensión del residuo resultante con diclorometano y luego se filtró para dar el compuesto del título (sólido blanco, 104,1 mg, rendimiento: 17%).

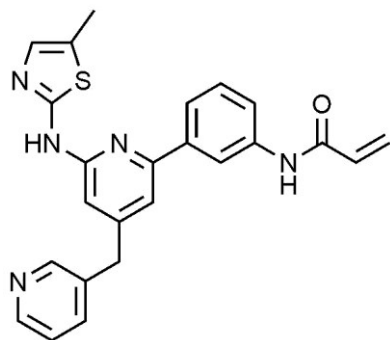
Etapla 72-3: Preparación de N-(3-(6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Después de disolverse el producto intermedio (50,0 mg, 1,0 eq.) obtenido en la etapa 72-2 en 1,4-dioxano (4,0 ml), se añadieron de manera secuencial carbonato de sodio (44,5 mg, 3,0 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,1 mg, 0,5 eq.), Xantphos (40,5 mg, 0,5 eq.) y 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo (41,4 mg, 2,0 eq.). Se hizo reaccionar la mezcla en un reactor de microondas a 140°C durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=9:1), se disolvió en diclorometano (10,0 ml) y se añadió gota a gota luego ácido trifluoroacético (1,0 ml), y se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro la fase orgánica separada y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol=9:1) para dar el compuesto del título (sólido marrón, 1,9 mg, rendimiento: 4%).

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)

Ejemplo 73: Preparación de N-(3-(6-((5-metiltiazol-2-il)amino)-4-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-il)fenil)acrilamida



Se obtuvo el compuesto del título (8,6 mg, rendimiento: 23%) de la misma manera que en el ejemplo 72, excepto por que en la etapa 72-3 del ejemplo 72, se usó 5-metiltiazol-2-amina en lugar de 3-amino-5-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de t-butilo.

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 8,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,39 (s, 3H)

Ejemplo experimental: Actividad inhibidora frente a BTK e ITK

Se midieron las actividades inhibidoras frente a BTK e ITK para los compuestos preparados en los ejemplos anteriores, de la siguiente manera.

Se evaluaron las actividades inhibidoras frente a BTK usando el kit 'ADP-Glo™ + sistema enzimático de cinasa BTK' (Promega Corporation). En una placa blanca de 96 pocillos, se mezclaron 10 ul de enzima BTK preparada para que tuviese una concentración final de 1 ng/ul con 5 µl de compuestos que tenían una concentración final de 1 ul en el caso de evaluar una única concentración de compuesto y una concentración de 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 y 0,03 nM en el caso de evaluación de CI₅₀, y luego se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5 ul de sustrato y 5 ul de ATP preparado para que tuviese una concentración final de 10 µM a la placa en la que se completaron las reacciones, y luego se permitió que reaccionasen a 30°C durante 1 hora. Se trataron todos los pocillos de la placa con 25 ul de reactivo ADP-Glo™ y se permitió que reaccionasen a 30°C durante 40 minutos. Después de eso, se trataron todos los pocillos con 50 ul de tampón de detección de cinasa, y luego se hicieron reaccionar a 30°C durante 30 minutos en condiciones de protección frente a la luz. Para la placa en la que se completaron todas las reacciones, se midió la luminiscencia y se calcularon los resultados. Se llevó a cabo la evaluación por duplicado, y se calcularon el control negativo y el control positivo dependiendo de si se añadió la enzima o no, sin tratamiento del compuesto. Se calculó la CI₅₀ basándose en los valores calculados.

Se evaluó la actividad inhibidora frente a ITK usando el kit 'ADP-Glo™ + sistema enzimático de cinasa ITK' (Promega Corporation). En una placa blanca de 96 pocillos, se mezclaron 10 ul de enzima ITK preparada para que tuviese una concentración final de 0,4 ng/ul con 5 ul de compuestos que tenían una concentración final de 1 uM en el caso de evaluar una única concentración de compuesto y una concentración de 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 y 0,03 nM en el caso de evaluación de CI₅₀, y luego se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la placa en la que

se completaron las reacciones, se añadieron 5 ul de sustrato y 5 ul de ATP preparado para que tuviese una concentración final de 25 ul y luego se permitió que reaccionasen a 30°C durante 1 hora. Se trataron todos los pocillos de la placa con 25 ul de reactivo ADP-Glo™ y luego se permitió que reaccionasen a 30°C durante 40 minutos. Después de eso, se trataron todos los pocillos con 50 ul de tampón de detección de cinasa, y luego se permitió que reaccionasen a 30°C durante 30 minutos en condiciones de protección frente a la luz. Para la placa en la que se completaron todas las reacciones, se midió la luminiscencia y se calcularon los resultados. Se llevó a cabo la evaluación por duplicado, y se calcularon el control negativo y el control positivo dependiendo de si se añadió la enzima o no, sin tratamiento del compuesto. Se calculó la CI50 basándose en los valores calculados.

[Tabla 1]

N.º de compuesto	Actividad inhibidora		N.º de compuesto	Actividad inhibidora		N.º de compuesto	Actividad inhibidora	
	CI ₅₀ de ITK (nM)	CI ₅₀ de BTK (nM)		CI ₅₀ de ITK (nM)	CI ₅₀ de BTK (nM)		CI ₅₀ de ITK (nM)	CI ₅₀ de BTK (nM)
1	289,3	>1000	26	76,4	10,5	51	2,2	5,2
2	88,2	24,1	27	36,9	68,7	52	2,2	1,9
3	23,5	45,9	28	68,1	310,3	53	3,8	2,3
4	91,4	634,0	29	18,6	5,2	54	2,9	1,9
5	316,6	777,3	30	4,3	3,1	55	13,4	10,6
6	>500	>1000	31	56,9	17,6	56	4,2	1,8
7	>500	123,4	32	25,7	20,3	57	23,2	>6,3
8	572,5	308,2	33	>1000	1,9	58	14,1	6,4
9	>1000	>1000	34	3,1	2,4	59	18,1	8,3
10	501,8	65,1	35	>1000	>400	60	2,2	1,9
11	134,0	17,5	36	394,2	>100	61	13,5	9,5
12	995,2	7,8	37	5,5	0,9	62	8,1	6,3
13	266,2	138,2	38	535,5	>400	63	9,0	6,7
14	399,4	349,8	39	>1000	252,4	64	15,7	18,1
15	>500	18,0	40	>1000	>400	65	2,1	1,9
16	192,0	6,1	41	>1000	>400	66	3,7	1,3
17	131,3	11,1	42	>1000	>400	67	>200	64,1
18	>1000	28,7	43	2,1	2,3	68	>1000	>400
19	>500	74,7	44	12,0	2,0	69	6,7	2,6
20	253,8	28,1	45	2,1	3,0	70	6,0	3,1
21	>500	52,6	46	1,6	1,7	71	2,0	0,9
22	77,8	6,1	47	8,2	3,0	72	8,0	3,3
23	128,3	13,1	48	4,3	1,1	73	2,3	2,5
24	159,1	10,9	49	3,1	1,3			
25	59,3	8,6	50	5,0	2,2			